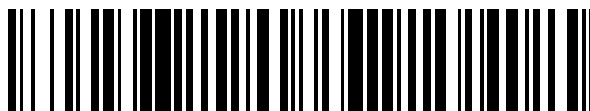


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 348**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016 PCT/US2016/029791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16176457**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016 E 16721038 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3288945**

54 Título: **Imidazopirazinas y pirazolopirimidinas y su utilización como moduladores de receptores AMPA**

30 Prioridad:

29.04.2015 US 201562154310 P

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

08.05.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

**SAVALL, BRADLEY M.;
SWANSON, DEVIN M.;
WU, DONGPEI y
AMERIKS, MICHAEL K.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 759 348 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

Imidazopirazinas y pirazolopirimidinas y su utilización como moduladores de receptores AMPA

5 **Campo de la invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a compuestos que tienen propiedades de modulación de receptor AMPA, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, los procesos químicos para la preparación de estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor de AMPA en animales, en particular humanos.

Antecedentes de la invención

15 [0002] El glutamato es el neurotransmisor excitador primario en el cerebro de los mamíferos. La señalización glutamatérgica participa en una amplia gama de funciones neuronales, incluido el aprendizaje y la memoria, la potenciación a largo plazo y la plasticidad sináptica.

20 [0003] Los receptores de glutamato pueden dividirse en dos familias. Los receptores ionotrópicos de glutamato forman canales iónicos que se activan al agonista de unión, abriendo un poro a través de la membrana plasmática a través del cual pueden fluir los cationes. Los receptores metabotrópicos de glutamato son receptores acoplados a la proteína G, que activan las cascadas de transducción de señales intracelulares. Los receptores de glutamato ionotrópico se pueden subdividir en cuatro subfamilias, en función de la homología de secuencia y la selectividad a los agonistas exógenos. Estas subfamilias son los receptores AMPA (α -amino-3-hidroxilo-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), NMDA (N-metilo-D-aspartato), kainato y delta.

25 [0004] El subtipo AMPA de receptores de glutamato son canales iónicos activados por glutamato expresados principalmente en membranas postsinápticas de sinapsis excitadoras en el sistema nervioso central. Los receptores AMPA se ensamblan como tetrámeros de subunidades. Los mamíferos expresan cuatro subunidades del receptor AMPA, llamadas GluA1-GluA4. Cada subunidad GluA se puede expresar en múltiples variantes de empalme; las dos variantes de empalme más prominentes se llaman *flop* y *flip*. Las subunidades de GluA forman libremente homo y hetero tetrámeros funcionales. La mayoría de las subunidades de GluA2 que codifican el ARN se editan después de la transcripción, alterando una glutamina codificada genéticamente a arginina. Esta edición de ARN hace que los receptores AMPA se formen preferentemente con dos unidades GluA2, y también evita la entrada de calcio a través del receptor activado.

30 [0005] En su ambiente nativo, los tetrámeros GluA formadores de poros asocian directamente o indirectamente con numerosas proteínas auxiliares que modifican el tráfico, localización, las características de activación periódica y la farmacología del receptor de AMPA (AMPA). Estas subunidades auxiliares incluyen proteínas citoesqueléticas y de anclaje, otras proteínas de señalización y varias proteínas intracelulares y transmembrana con función desconocida. La amplia variedad de proteínas que pueden participar en los complejos receptores de AMPA aumenta enormemente la capacidad de una neurona para sintonizar las características de respuesta de sus sinapsis.

35 [0006] Las proteínas reguladoras de receptor de transmembrana de AMPA (TARP) son una familia bastante recientemente descubierta de las proteínas que se han encontrado a asociarse con y modular la actividad de receptores de AMPA. (Gill y Bredt., *Neuropsychopharmacology* 36 (1): 362-363 (2011)). Varios TARP exhiben expresión regioespecífica en el cerebro, lo que lleva a una diferenciación fisiológica de la actividad del receptor AMPA. Por ejemplo, los receptores AMPA dependientes de TARP $\gamma 2$ son principalmente localizados en el cerebelo y la corteza cerebral mientras receptores de AMPA dependientes de TARP $\gamma 8$ se localizan principalmente en el hipocampo.

40 [0007] los receptores de AMPA median la mayoría de la neurotransmisión rápida en las brechas sinápticas. Así, la inhibición o la modulación negativa de los receptores AMPA es una estrategia atractiva para la intervención terapéutica en trastornos del SNC caracterizados por una actividad neuronal excesiva. Sin embargo, dado que la actividad del receptor de AMPA es tan ubicua dentro del SNC, el antagonismo general afecta a la mayoría de las áreas del SNC y produce efectos no deseados, como ataxia, sedación y/o mareos, que son compartidos por todos los antagonistas del receptor AMPA generales conocidos.

45 [0008] La epilepsia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, con 30-40% de los pacientes tratados que son resistentes a las farmacoterapias actuales y solo alrededor del 8% de los pacientes tratados se mantienen libres de crisis. La epilepsia a menudo se define como cuando una persona tiene dos o más ataques epilépticos no provocados. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define una crisis epiléptica como "una ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro". Se cree que las convulsiones tienen una serie de causas subyacentes que se suman a la dificultad en el tratamiento de la epilepsia. Las convulsiones se han dividido de acuerdo con su presentación clínica, incluidas las convulsiones generalizadas (ausencia, atónica, tónico-lónica (gran mal) y mioclónica), convulsiones de inicio parcial simple y complejo, convulsiones gelásticas, convulsiones dacrísticas y estado epiléptico. Las terapias actuales se dirigen a una variedad de mecanismos que incluyen agonismo del receptor GABA γ (ácido aminobutírico), bloqueadores de los

canales de calcio tipo T, moduladores de los canales de sodio, modulación de la proteína vesicular sináptica SV2A e inhibición de la transaminasa GABA. Más recientemente, también se han investigado los antagonistas del receptor de AMPA para el tratamiento de las convulsiones.

5 **[0009]** Los antagonistas del receptor AMPA son conocidos agentes anticonvulsivos. Típicamente, los antagonistas del receptor AMPA tienen ventanas de dosificación terapéutica muy estrechas; las dosis necesarias para obtener actividad anticonvulsiva son cercanas o se superponen con las dosis a las que se observan efectos no deseados. (Michael A. Rogawski. " Revisiting AMPA Receptors as an AntiEpileptic Drug Target" *Epilepsy Currents* 11.2 (2011).) Sin embargo, ciertos agentes anticonvulsivos como Talampanel ((8R)-7-Aceto-5-(4-aminofenilo)-8,9-dihidro-8-metilo-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina), selurampanel (BGG492) (N-[7-isopropilo-6-(2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-qui-nazolin-3-ilo]metanosulfonamida), y perampanel (5'-(2-cianofenilo)-1'-fenilo-2,3'-bipiridinilo-6'(1'H)-ona) son receptores AMPA generales (no dependientes de TARP/no selectivos) antagonistas. Sin embargo, tal antagonismo general afecta mayoría de las áreas del sistema nervioso central que resulta en efectos no deseados.

15 **[0010]** Glutamato como un neurotransmisor excitatorio se ha conocido para inducir la neurotoxicidad por, p. ej., anormal de excitación de los nervios centrales. La neurotoxicidad es un cambio estructural o funcional adverso en el sistema nervioso, y puede tomar la forma de cambios bioquímicos sutiles o graves, degeneración axonal, poda o brote dendrítico, pérdida o reordenamiento de sinapsis o muerte celular. Numerosas enfermedades nerviosas implican un componente neurotóxico, que incluye y no se limita a isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de Huntington, trastorno nervioso por SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad, trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer y neuropatía diabética.

25 **[0011]** Las sustancias que muestran una acción antagonista a los receptores neurotransmisores excitadores son potencialmente útiles para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el documento WO2000001376 sugiere que los inhibidores de la interacción del glutamato con el complejo AMPA y/o el receptor de kainato podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos desmielinizantes tales como encefalitis, encefalomyelitis diseminada aguda, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielinólisis pontina central, síndrome de Devic, enfermedad de Baló, mielopatía por VIH o HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante secundario; p. ej., lupus eritematoso del SNC, poliarteritis nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.

35 **[0012]** El hipocampo vincula el sistema límbico a la corteza frontal, vinculando así la emoción a la cognición (Small et al, *Nat. Rev. Neurosci.* 12: 585-601, 2011). Un metaanálisis de estudios de neuropatología post mortem sugiere que el volumen del hipocampo se reduce en volumen en pacientes con trastornos del estado de ánimo (Harrison, *Brain* 125:1428-1449, 2002). Las neuronas del hipocampo son particularmente susceptibles a la atrofia relacionada con el estrés. Los estados patológicos caracterizados por una actividad excesiva dentro del hipocampo pueden mejorarse mediante una intervención terapéutica que reduce selectivamente la excitabilidad del hipocampo. La modulación de la excitabilidad neuronal dentro del hipocampo puede proporcionar un beneficio terapéutico en los trastornos del estado de ánimo.

45 **[0013]** Actividad en exceso en el hipocampo se ha observado en respuesta a estímulos cargados emocionalmente en pacientes bipolares comparación con los controles (revisado por Chen et al, *Bipolar Disord*, 13:1-15, 2011). El tratamiento crónico con estabilizadores del estado de ánimo como el litio o el valproato redujo la expresión de la superficie del receptor AMPA en el hipocampo (Du et al., *J Neurosci* 28: 68-79, 2008). Los antidepresivos tricíclicos pueden desencadenar manía en pacientes bipolares (Nolen y Bloemkolk, *Neuropsychobiology*, 42 Suppl 1:11-7, 2000); estos tratamientos pueden aumentar la expresión de la superficie del receptor de AMPA en el hipocampo (Du et al., *J Neurosci* 24: 6578-6589, 2004).

55 **[0014]** En *Neuropsychological Theory of Anxiety* (2003) de Gray, el tabique y el hipocampo forman un "sistema de inhibición del comportamiento" activado durante situaciones de conflicto que provocan ansiedad. Un corolario de esta teoría es que los fármacos ansiolíticos actúan suprimiendo este "sistema de inhibición del comportamiento". De hecho, la microinfusión intrahippocampal de agonistas de GABA_A es suficiente para replicar sus efectos ansiolíticos (Engin y Treit, *Behav Pharmacol* 18: 365-374, 2007). Los ansiolíticos tradicionales con una variedad de mecanismos de acción, incluidos los antagonistas del receptor GABA_A, los antagonistas del receptor 5-HT 1A y los ISRS, suprimen el ritmo theta estimulado por el tronco encefálico dentro del hipocampo (McNaughton et al., *Behav Pharmacol* 18: 329-346, 2007). Se demostró que la inyección directa de inhibidores de la excitabilidad neuronal en el hipocampo de roedores reduce el ritmo theta del hipocampo y produce un fenotipo ansiolítico. La administración intrahippocampal de ZD7288, un inhibidor del canal de HCN, ralentizó el ritmo theta estimulado por el tronco encefálico en ratas anestesiadas y también aumentó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en los brazos abiertos de un laberinto elevado elevado (Yeung et al., *Hippocampus* 23: 278-286, 2013). La administración intrahippocampal de fenitoína, un inhibidor del canal de sodio dependiente de voltaje y anticonvulsivo, mostró efectos similares sobre la frecuencia del ritmo theta estimulada por el tronco encefálico en ratas anestesiadas y fue ansiolítica en ratas conscientes (Yeung et al., *Neuropharmacology* 62:155-160, 2012).

[0015] La hiperactividad hipocampal se ha observado en pacientes que sufren de esquizofrenia (Heckers y Konradi, Curr Top Behav Neurosci. 4: 529-553, 2010). El grado de hiperactividad se correlacionó positivamente con la gravedad de los síntomas (Tregellas et al., Am J Psychiatry 171: 549-556, 2014). El hipermetabolismo en el hipocampo (especialmente en la región CA1) se correlaciona con la progresión de la enfermedad en individuos en riesgo y con la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Schobel et al., Arch Gen Psych, 66: 938-946, 2009). Esta sobreactividad, combinada con la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al daño excitotóxico, puede conducir a la disminución observada en el volumen del hipocampo en pacientes esquizofrénicos. La neuroprotección en etapas prodrómicas y tempranas puede prevenir el daño progresivo (Kaur y Cadenhead, Curr Top Behav Neurosci, 2010).

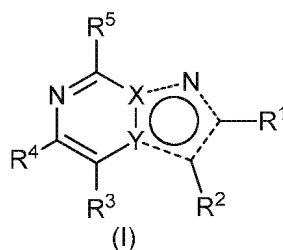
[0016] En vista de la importancia clínica de los receptores AMPA, la identificación de compuestos que modulan AMPA la función del receptor representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dichos compuestos se proporcionan aquí.

[0017] El documento WO2008/148832 se refiere a compuestos que potencian los receptores de AMPA, así como a procesos para la preparación, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos en medicina, tales como el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por una reducción o desequilibrio en la función del receptor de glutamato, por ejemplo esquizofrenia o deterioro cognitivo.

Sumario de la invención

[0018] Aquí se proporcionan compuestos que son moduladores del receptor de AMPA. En otro aspecto, aquí se proporcionan compuestos que modulan ciertos receptores AMPA dependientes de TARP. Los compuestos descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de afecciones que implican la actividad del receptor AMPA, y para el tratamiento de afecciones que implican la modulación selectiva de la actividad del receptor AMPA dependiente de TARP, lo que permite el tratamiento de afecciones tales como, entre otras, neurotransmisión anormal a través de espacios sinápticos, neuronal excesiva actividad, actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro, neurotoxicidad (p. ej., cambios estructurales o funcionales adversos en el sistema nervioso, cambios bioquímicos sutiles o graves, degeneración axonal, poda o brote dendrítico, pérdida o reordenamiento de sinapsis o muerte celular), excitabilidad neuronal dentro del hipocampo, excitotoxicidad neuronal, hiperactividad del hipocampo y similares.

[0019] La invención se refiere a las realizaciones generales y preferidos definidos, respectivamente, por las independientes reivindicaciones y dependientes adjuntas, que se incorporan por referencia en el presente documento. Un aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):

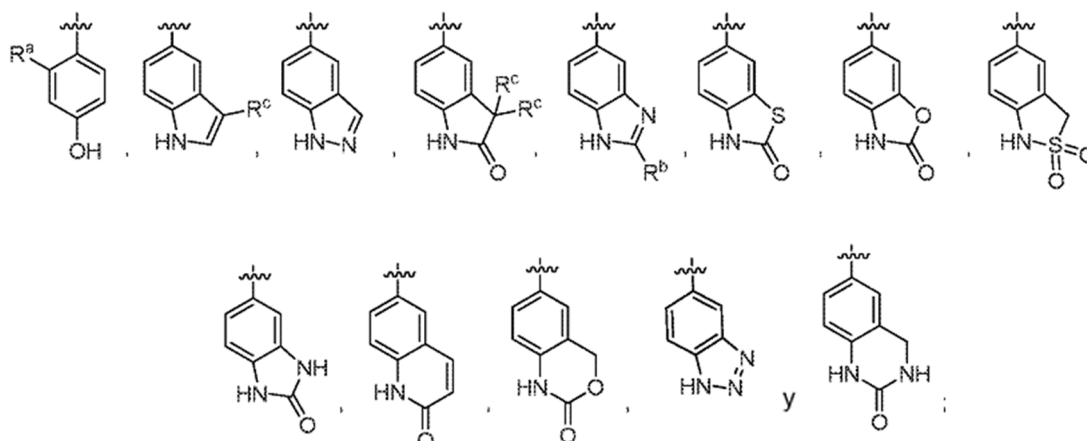


en donde

X es C o N; Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N; la línea de puntos (---) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R^a es H o -CH₃;

R^b es H o -NH₂; y

R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ o CF₃; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-pirano; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I).

[0020] En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son compuestos seleccionados de las especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

[0021] En otro aspecto, la invención se refiere a enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0022] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I).

[0023] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticos aceptables.

[0024] En otro aspecto, las realizaciones químicas de la presente invención son útiles como moduladores del receptor AMPA. Por lo tanto, la invención se dirige a un método para modular la actividad del receptor AMPA, incluso cuando dicho receptor está en un sujeto, que comprende exponer el receptor AMPA a una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I).

[0025] En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método de tratamiento de un sujeto que sufre de, o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de AMPA, que comprende la administración al sujeto en necesidad de tal tratamiento cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos de

compuestos farmacéuticamente activos de Fórmula (I). Realizaciones adicionales de métodos de tratamiento se exponen en la descripción detallada.

[0026] En otro aspecto, el método de estudio de compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), reacción en estudios cinéticos (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de imagen [tales como emisión de positrones detección o tomografía (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)], incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT.

[0027] Las realizaciones adicionales de la presente divulgación incluyen procedimientos de preparación de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (I).

[0028] Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil a la misma.

[0029] Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente detallada descripción y a través de la práctica de la invención.

[0030] En otro aspecto proporcionado aquí, están los compuestos de Fórmula (IA), así como las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA).

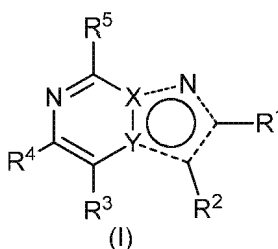
[0031] En otro aspecto proporcionado aquí, están los compuestos de Fórmula (IIA), así como las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IIA).

[0032] En otro aspecto proporcionado aquí, están los compuestos de Fórmula (IIIA), así como las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (iiiA).

[0033] En un aspecto adicional, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), Fórmula (IIA) o Fórmula (IIIA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA), Fórmula (IIA) o Fórmula (IIIA). En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (IA), Fórmula (IIA) o Fórmula (IIIA), así como sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (IA), Fórmula (IIA), o Fórmula (IIIA), para el tratamiento de cualquier condición descrita aquí.

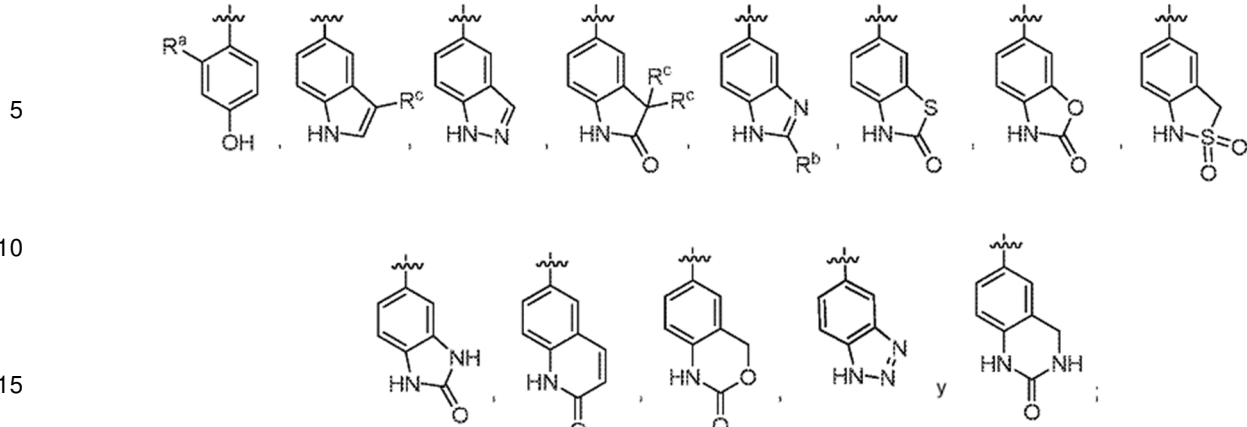
Descripción detallada

[0034] En un aspecto, la presente se proporcionan compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo,



en donde

X es C o N;
 Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N; la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: C_{1-5} alquilo; C_{3-7} cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH_2 -fenilo opcionalmente sustituido con halo; $\text{C}(=\text{O})$ -fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -piridinilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-5}$ alquilo; y piridinilo;
 R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

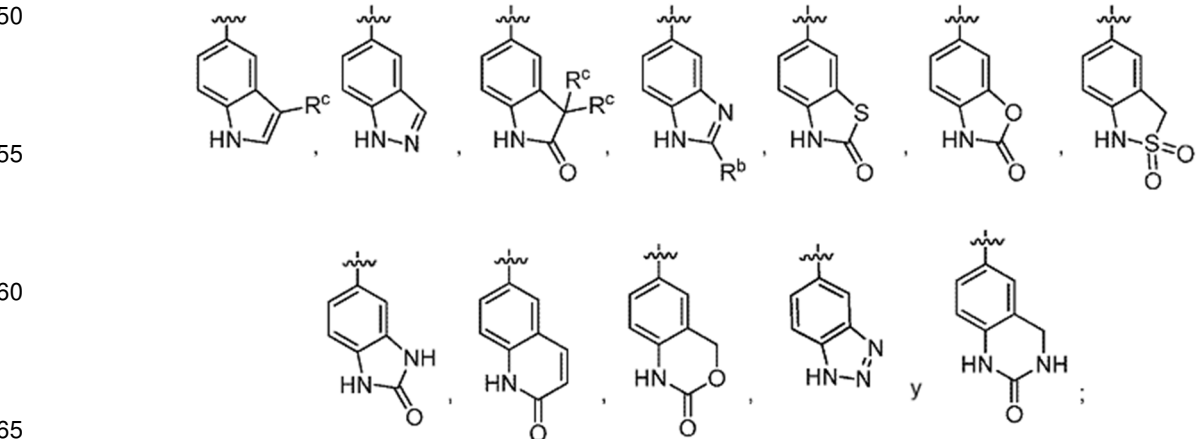


R^a es H o -CH₃;
 R^b es H o -NH₂; y
 R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;
 R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:
 H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2Hpiranil; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

[0035] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y farmacéuticamente aceptables las sales, N-óxidos, o solvatos del mismo, en donde

X es C o N;
 Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N; la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo;
 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R^b es H o -NH₂; y

R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

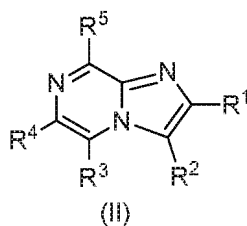
5 R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

10 H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina
15 opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo
20 opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-piranilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

20 **[0036]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tiene la estructura de Fórmula (II):

25

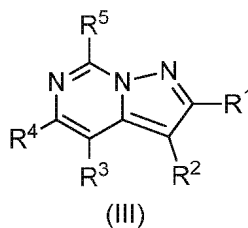


35 en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente en la Fórmula (I).

35

[0037] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tiene la estructura de Fórmula (III):

40



50 en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente en la Fórmula (I).

50

[0038] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es -C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; o piridinilo.

55

[0039] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; o C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo.

60

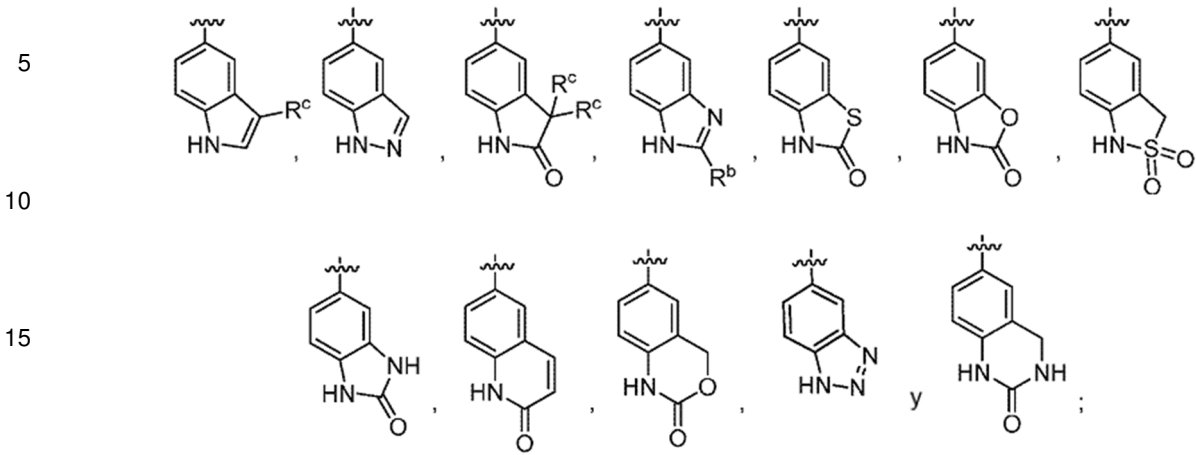
[0040] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es C₁₋₅ alquilo, fenilo, o CH₂-fenilo, en donde los anillos de fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de halo o -CN.

65

[0041] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo independientemente sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo o -CN.

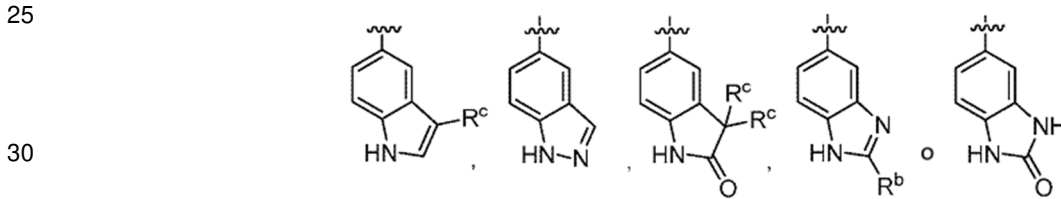
[0042] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R² se selecciona del grupo

que consiste en:



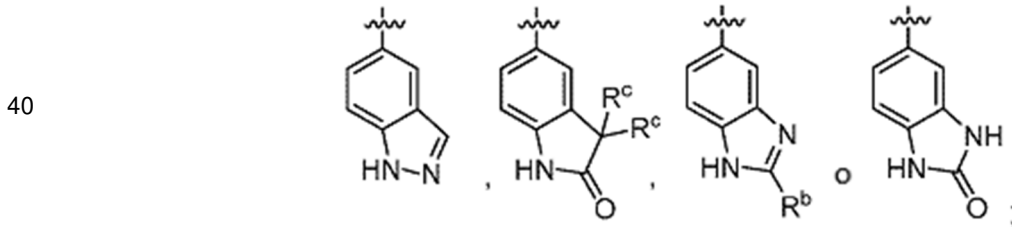
en donde R^b y R^c son como se definen anteriormente en la Fórmula (I).

[0043] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R² es:



y R^c es independientemente H o -F.

[0044] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R² es:



y R^c es independientemente H o -F.

[0045] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R² es:



y R^c es independientemente H o -F.

[0046] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es H.

[0047] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es H, ³H, -CH₃ o halo.

[0048] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es -F, -Cl o -Br.

[0049] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es -Br.

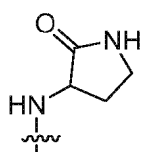
5 [0050] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es -CH₃.

[0051] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ y R⁴ son H.

10 [0052] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH- 2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; o -O-ciclopentilo.

15 [0053] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es H; halo; -OH; -CH₃; -OCH₃; -OCH(CH₃)₂; -NH₂; -NH(CH₃); -N(CH₃)₂; -N(CH₂CH₃)₂; -N(CH₃)ciclopropilo; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; o

20



25

[0054] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es F, -CH₃, -(S=O)CH₃, -SO₂CH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, o -COCH₃.

30

[0055] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es H; -C₁₋₅ alcoxi; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; y -O-ciclopentilo.

35

[0056] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es: azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos o tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con: (C=O)CH₃; dihidro-2H-piraniilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; o 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

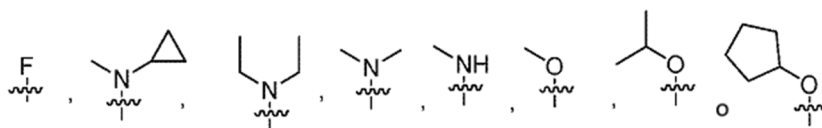
40

45

[0057] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es H.

[0058] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es:

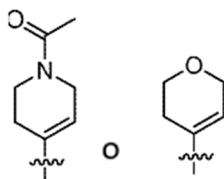
50



55

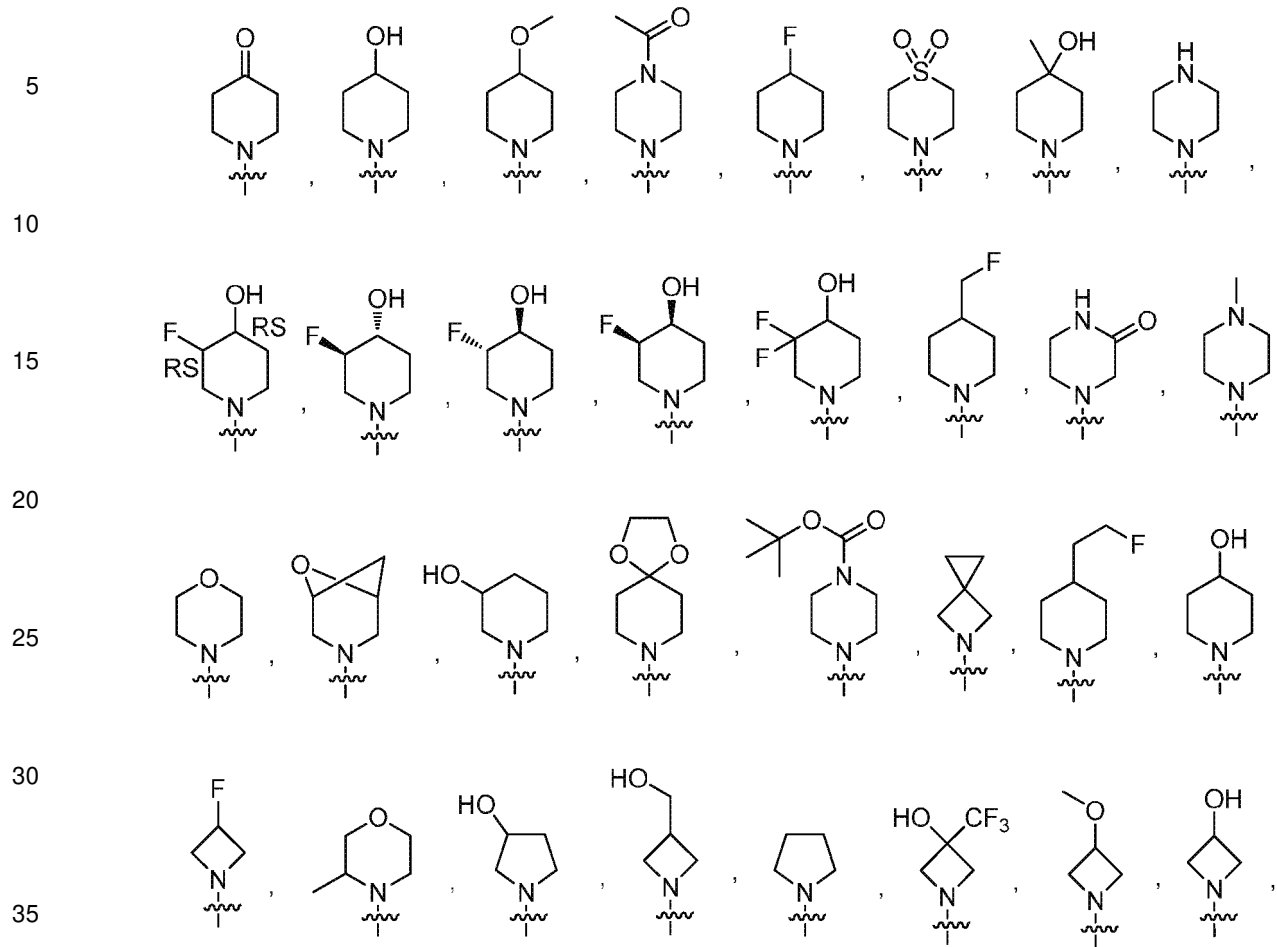
[0059] Un adicional La realización de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es:

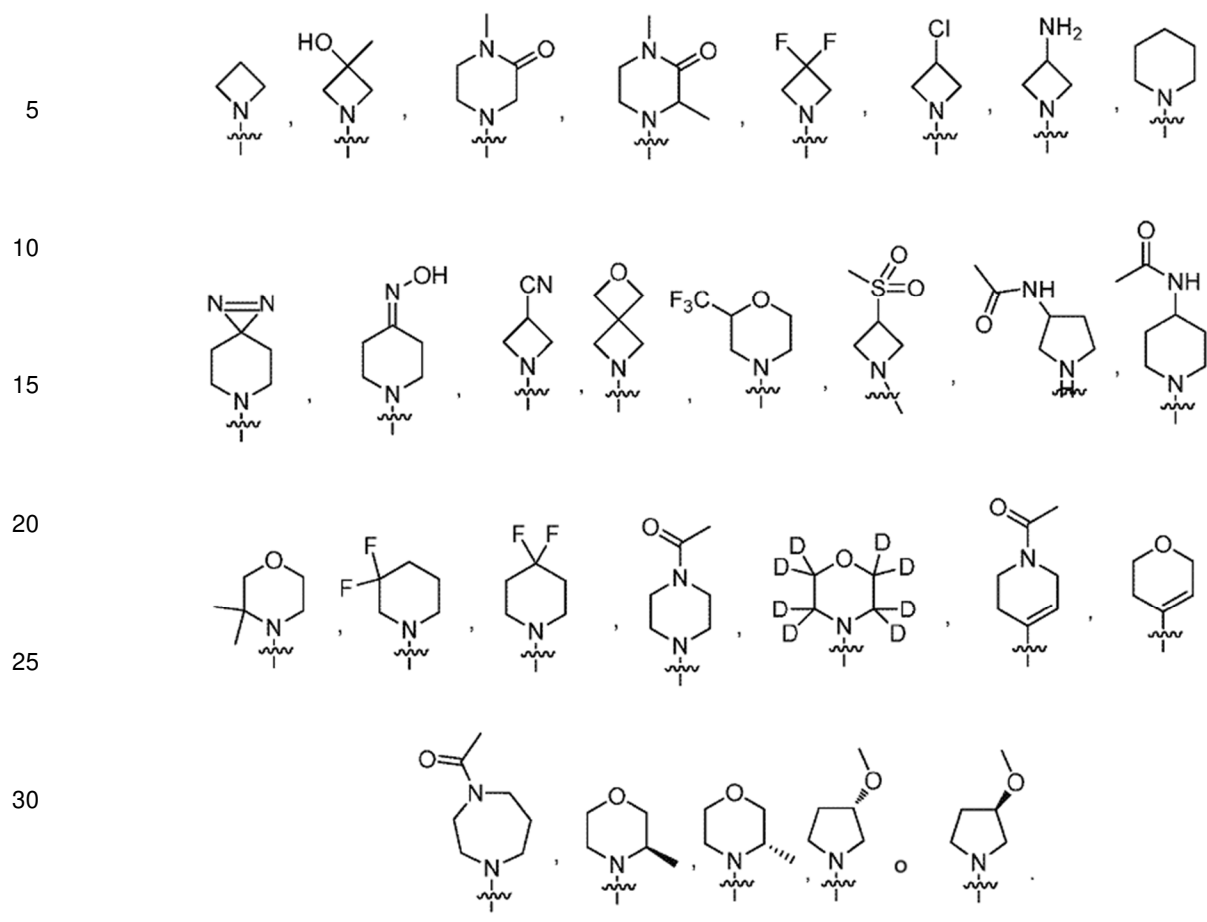
60



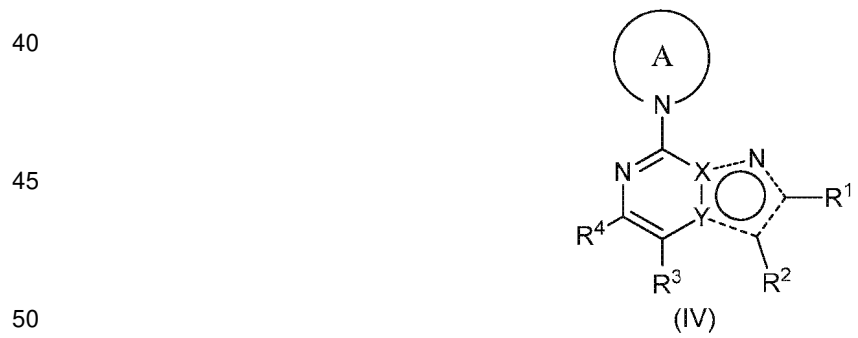
65

[0060] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁵ es:





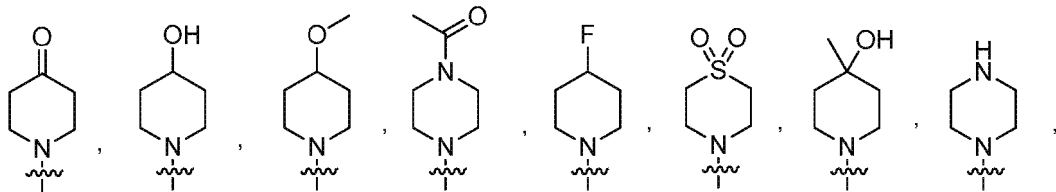
[0061] una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tiene la estructura de Fórmula (IV):



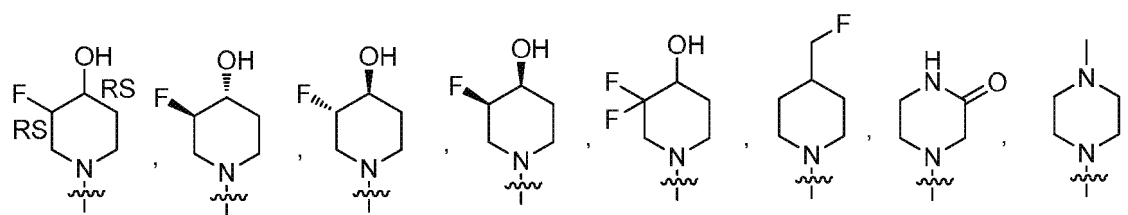
R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1; y el anillo A es azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituida con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; o 1,2,6-triazaespiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

[0062] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura de Fórmula (IV), donde el Anillo A es:

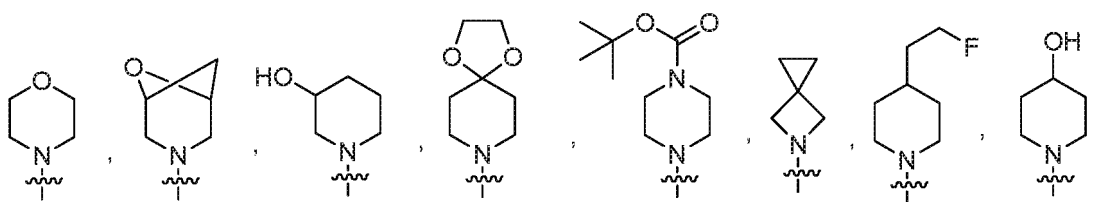
5



10

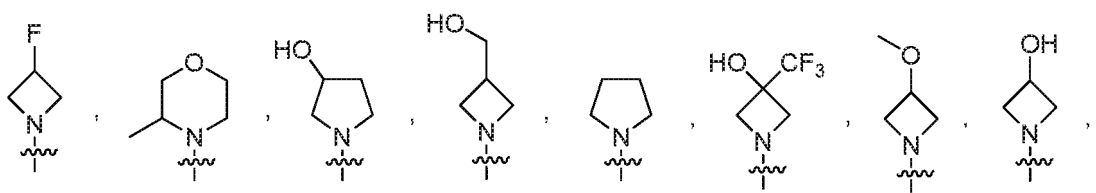


20



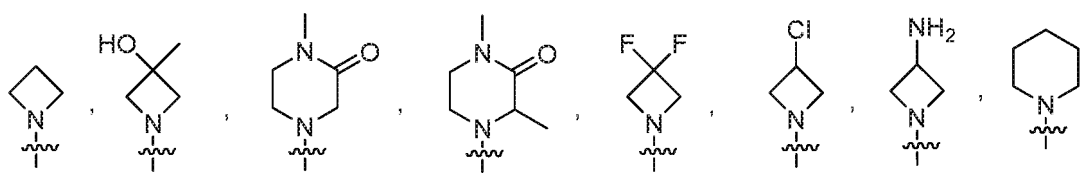
25

30



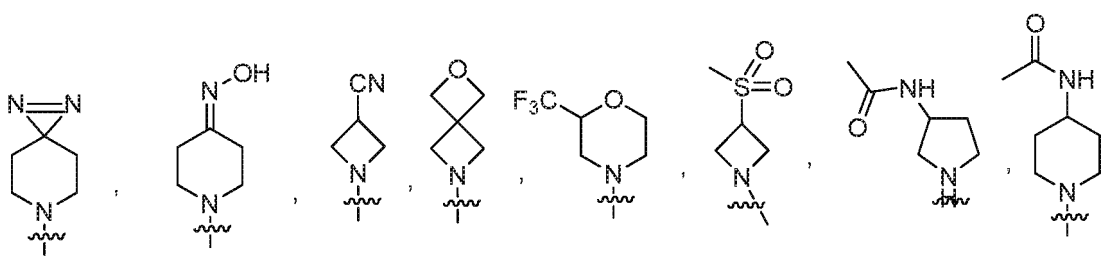
35

40



45

50

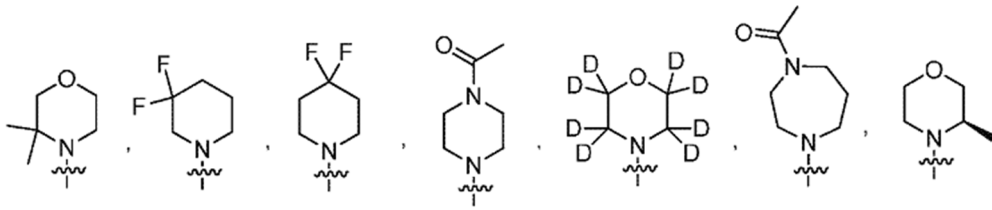


55

60

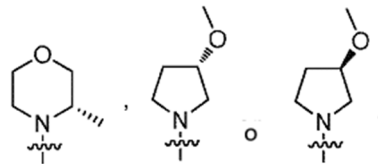
65

5



10

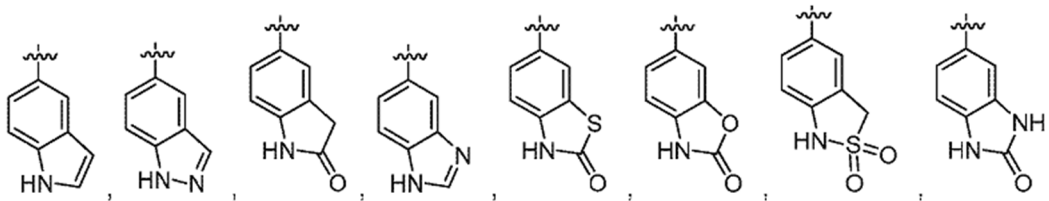
15



[0063] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estructura de Fórmula (IV), en donde R² es

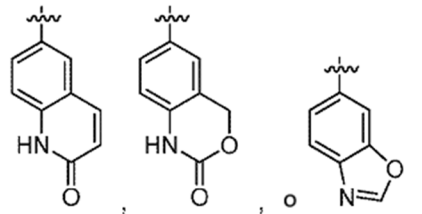
20

25



30

35

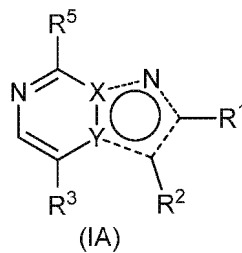


[0064] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que tiene el estructura de Fórmula (IA),

40

45

50

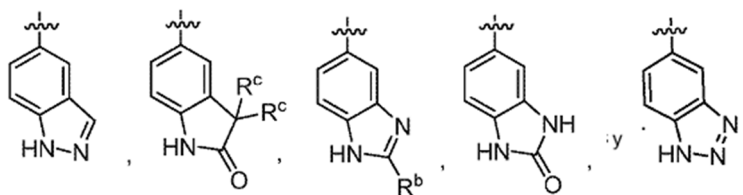


X es C e Y es N; la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en: -CH(CH₃)₂, -(CH₃)₃, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-ianofenilo, fenilo, bencilo y (3-fluorofenilo)metilo;
 R² se selecciona del grupo que consiste en:

60

65

5



10

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y halo; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

15

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido

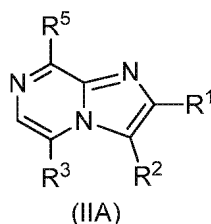
20

independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-piranilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

25

[0065] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo, en donde X es N e Y es C, y que tiene la estructura de fórmula (IIA):

30



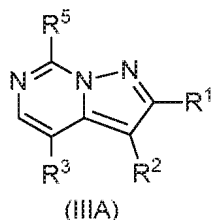
35

en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IA).

40

[0066] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo, en donde X es N e Y es C, y que tiene la estructura de Fórmula (IIIA):

45



50

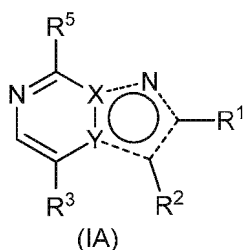
en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IA).

55

[0067] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tiene la estructura de Fórmula (IA):

60

65

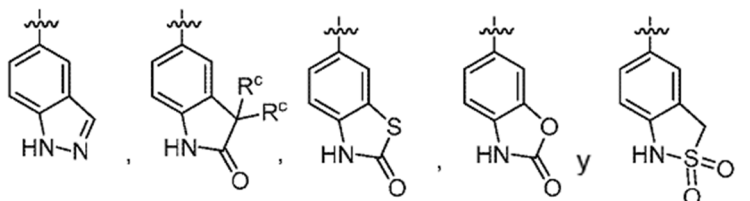


10 X es N e Y es C;

la línea de puntos (-----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo;

15 R² se selecciona del grupo que consiste en:



25 R^c es H;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y halo; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; -C₁₋₅ alcoxi; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en halo, -CH₃, -OCH₃, -OH y -CH₂OH; pirrolidina opcionalmente sustituido con -OCH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos miembros seleccionados entre halo, -OH, -CH₃, y -OCH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -C(=O)CH₃; morfolina opcionalmente sustituida con -CH₃; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo; 1,1-dioxo-1,4-tiazano-4-ilo; y 4-oxopiperidina-1-ilo.

35 **[0068]** Una realización adicional de la presente invención es un compuesto como se muestra a continuación en la Tabla 1.

40

Ejemplo n ^o	Nombre compuesto
1	1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanoná;
2	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3-metilo-fenol;
3	<i>tert</i> -Butilo 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato;
4	4-[2-(3-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
5	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-piperazina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
6	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilpiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
7	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
8	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
9	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
10	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
11	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
12	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;

60

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto	
5	13	1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;
	14	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
10	15	4-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;
	16	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
	17	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	18	1-[4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;
15	19	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	20	5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	21	4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
20	22	5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	23	1-[4-[2-bencilo-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;
	24	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
25	25	2-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano;
	26	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	27	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;
	28	4-[8-(4,4-Difluoro-1-piperidil)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
30	29	4-[8-(3,3-Difluoro-1-piperidil)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
	30	4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
	31	4-[3-(1H-benzimidazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
	32	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
35	33	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;
	34	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	35	5-[2-(3,4-Difluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
40	36	<i>terc-butilo</i> 4-[2-bencilo-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato;
	37	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	38	5-[2-bencilo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	39	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilmorfolina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
45	40	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(2-oxopirrolidina-3-ilo)amino]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	41	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
50	42	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	43	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(3S)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
55	44	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(3R)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	45	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	46	5-[8-[Cidopropilo(metilo)amino]-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
60	47	5-[8-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;

65

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto	
5	48	(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	49	(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
10	50	5-[8-(3,3-dimetilmorfolina-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	51	5-[8-(dietilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	52	(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
15	53	(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	54	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	55	5-[8-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4;5]decano-8-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
20	56	5-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	57	5-(2-ciclopentilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	58	5-[8-(Azetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	59	5-[8-(3-fluoroazetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
25	60	5-[8-(3,3-Difluoroazetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	61	5-[8-(3-cloroazetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
30	62	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilsulfonilazetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	63	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	64	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-(hidroximetilo)azetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
35	65	5-(8-Morfolino-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	66	1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]azetidina-3-carbonitrilo;
	67	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-3-metilo-azetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
40	68	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	69	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[3-hidroxi-3-(trifluorometilo)azetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
45	70	(trans)-5-[8-(3-Fluoro-4-hidroxi-1-piperidil)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	71	5-[8-(3,3-Difluoro-4-hidroxi-1-piperidil)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
50	72	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metoxi-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	73	(cis)-5-[8-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidil)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	74	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-fluoro-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	75	5-[8-(4-Fluoro-1-piperidil)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
55	76	5-[8-[4-(Fluorometilo)-1-piperidil]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	77	5-[8-[4-(2-fluoroetilo)-1-piperidil]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	78	5-[8-(3-metoxiazetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	79	5-[8-(6-Oxa-3-azabicyclo[3;1;1]heptano-3-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
60	80	5-[8-(5-Azaspiro[2;3]hexano-5-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;

65

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto	
5	81	5-[8-(3-fluoroazetidín-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	82	5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	83	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
10	84	4-[2-(2-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
	85	4-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;
	86	5-(2- <i>terc</i> -butilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	87	5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	88	5-[2- <i>terc</i> -butilo-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
15	89	5-[8-(3-fluoroazetidina-1-ilo)-2-(4-piridil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	90	5-(2-ciclobutil-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	91	5-(2-ciclopropilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	92	1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-1,4-diazepano-1-ilo]etanona;
20	93	N-[1-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-4-piperidilo]acetamida;
	94	1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;
	95	4-[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
25	96	4-[2-[(3-fluorofenilo)metilo]-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
	97	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
	98	N-[(3S)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
30	99	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
	100	N-[(3R)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
	101	5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
35	102	4-[8-Morfolino-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
	103	4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
	104	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
40	105	4-[8-Morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
	106	4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
45	107	4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo;
	108	5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3;3]heptano-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobencocisotiazol 2,2-dióxido;
50	109	5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	110	5-(8-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	111	5-(8-(2,4-dimetilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
55	112	<i>terc-butilo</i> 4-(2-bencilo-5-bromo-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato;

60

65

(Continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Ejemplo nº	Nombre compuesto
113	5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
114	5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona
115	5-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona
116	6-(2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)benzo[d] oxazol-2(3H)-ona;
117	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol 2,2-dióxido;
118	6-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
119	1-[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] piperidina-4-ol
120	6-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona;
121	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-benzimidazol-2-amina;
122	3-Fluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
123	4-[3-(3-Fluoro-1H-indol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo] morfolina;
124	6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,4-dihidro-3,1-benzoxazina-2-ona;
125	6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-quinolina-2-ona;
126	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
127	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
128	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
129	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
130	1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilo]etanona;
131	5-(8-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
132	5-[8-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
133	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-metilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona
134	5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
135	5-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
136	3,3-difluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
137	8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
138	3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
139	N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
140	8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
141	5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
142	N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
143	3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
144	8-(Dimetilamino)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
145	N-metilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;

65

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto	
5	146	N-ciclopropilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
	147	8-Morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(4-piridil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
10	148	3-(4-Hidroxifenilo)-8-morfolino-N-propil-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
	149	8-morfolino-3-(2-oxoindolin-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
	150	N-[(3S)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
15	151	[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;
	152	5-[2-benzoil-8-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	153	5-(2-benzoil-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	154	5-[2-benzoil-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	155	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxiimino-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
20	156	6-(2-benzoil-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
	157	5-[2-benzoil-8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	158	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-benzoil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
25	159	[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;
	160	5-[2-benzoil-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	161	5-(5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona
	162	5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona
30	163	5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	164	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	165	5-(2- <i>terc-butil</i> pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
35	166	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	167	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
	168	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	169	5-[7-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
40	170	5-[7-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	171	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	172	5-[7-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
45	173	6-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
	174	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-oxo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
50	175	5-[2-(4-Fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	176	5-[7-(3,3-Difluoroazetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	177	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-metilmorfolina-4-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
55	178	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol 2,2-dióxido;

60

65

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto	
5	179	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxiazetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	180	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-[3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo]pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
10	181	5-[2- <i>terc-butilo</i> -7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	182	5-(2- <i>terc-butilo</i> -7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	183	5-[2- <i>terc-butilo</i> -7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
15	184	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-hidroxi-3-metilo-acetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	185	5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(1,2,6-triazaspiro[2;5]oct-1-en-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
	186	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
20	187	5-[7-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	188	5-[7-(4-Fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	189	5-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
25	190	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-fluoro-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	191	5-[7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	192	5-[7-(ciclopentoxi)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	193	trans-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
30	194	5-(7-isopropoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	195	5-[2-ciclopentilo-7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona
	196	5-[2-ciclopentilo-7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
35	197	5-[7-[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	198	5-(5-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	199	5-[2- <i>terc</i> -Butilo-7-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
40	200	5-[7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
	201	5-(7-Morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	202	5-[7-[(3R)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
45	203	5-(2-idopentilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	204	(cis)-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona
	205	5-[2-ciclopentilo-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
50	206	5-(7-metoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	207	5-(4-Bromo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	208	5-(4-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
	209	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
55	210	4-[3-(2-oxoindolin-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
	211	4-[3-(2-Oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
60	212	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-4-metilo-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
	213	6-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;

65

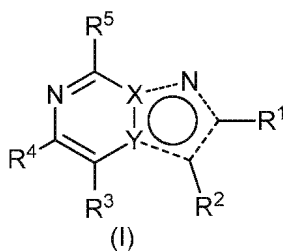
(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre compuesto
214	N-ciclohexilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
215	5-[8-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-piridil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
216	6-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
217	5-[2-benzoil-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
218	5-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
219	5-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
220	5-[2- <i>terc</i> -butilo-8-(4-oxo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
221	8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
222	5-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
223	6-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
224	6-[2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
225	5-[2- <i>terc</i> -butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
226	5-[2-ciclobutil-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
227	5-[2-Isopropil-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
228	5-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
229	6-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
230	6-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
231	6-[2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
232	6-[2- <i>terc</i> -butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
233	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
234	3-(1H-Indazol-5-ilo)-7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina;
235	5-(4-fluoro-2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
236	4-[4-fluoro-3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
237	3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina;
238	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
239	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-4-metilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
240	6-(2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
241	6-[2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
242	6-(7-Morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
243	6-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
244	5-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
245	6-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
246	5-[2-benzoil-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
247	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
248	5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
249	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona; y
250	N-[(3R)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-3-ilo]acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos.

[0069] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I):

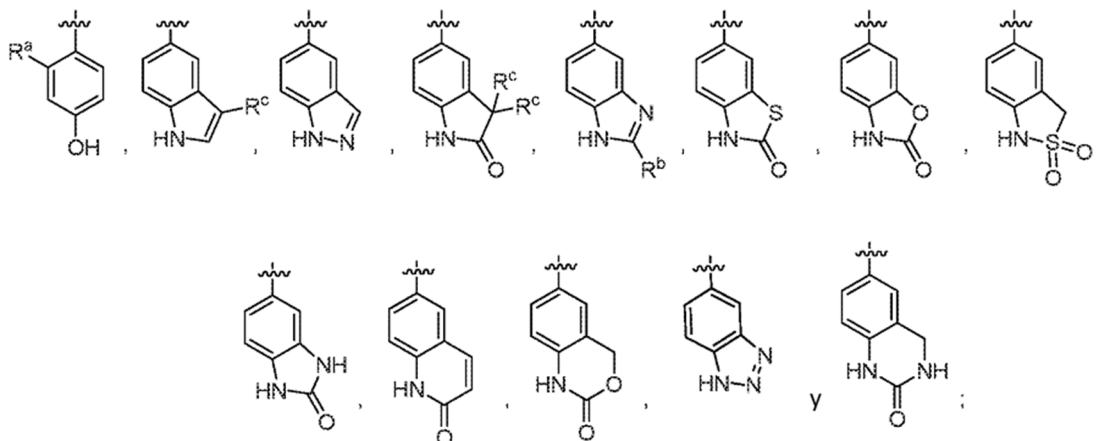


10 en donde

X es C o N;

15 Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N; la línea de puntos (-----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo;

20 R² es:



R^a es H o -CH₃;

R^b es H o -NH₂;

R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

45 R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

50 H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O'idopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente (continuación)

55 con uno o dos halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-pirano; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

60 y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I); y (B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 **[0070]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (IA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de fórmula (IA); y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0071] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (IIA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de fórmula (IIA); y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0072] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (IIIA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de fórmula (IIIA); y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

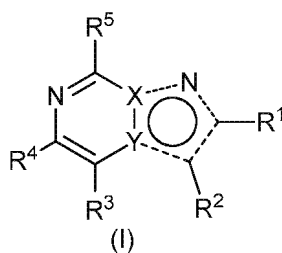
[0073] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y eficaz cantidad de al menos un compuesto de la Tabla 1, así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de la Tabla 1; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0074] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende y eficaz cantidad de al menos un compuesto de la Tabla 2, así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de la Tabla 2; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0075] También dentro del alcance de la invención son enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I) (como así como la Fórmula (II), la fórmula (III), Fórmula (IV), fórmula (IA), la fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)). También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA) Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)).

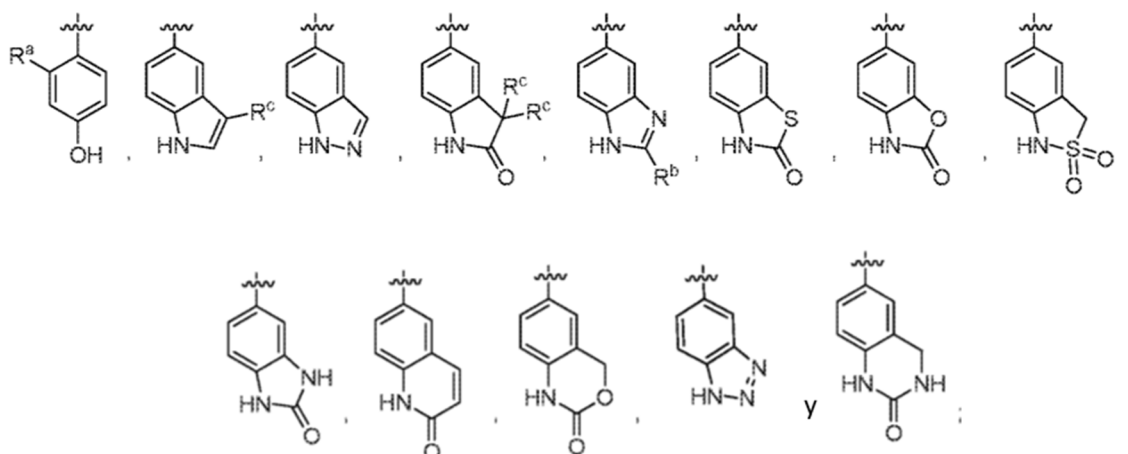
[0076] También dentro del alcance de la invención son las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), fórmula (III), Fórmula (IV), fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)), tales como, p. ej., compuestos deuterados de Fórmula (I). También dentro del alcance de la invención están las sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y la Fórmula.

[0077] una realización adicional de la descripción es un método para tratar un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de AMPA, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmula (I):



en donde

X es C o N;
 Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser N, y X e Y ambos no pueden ser N; la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcional y sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo; R² es:



R es H o -CH₃;

R^b es H o -NH₂;

R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-piranilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos, a un sujeto que lo necesite.

[0078] El subtipo AMPA de los receptores de glutamato son canales iónicos regulados por glutamato expresados principalmente en las membranas postsinápticas de las sinapsis excitadoras en el sistema nervioso central. Los receptores AMPA se ensamblan como tetrámeros de subunidades. Los mamíferos expresan cuatro subunidades del receptor AMPA, llamadas GluA1-GluA4. En su entorno nativo, los tetrámeros GluA formadores de poros se asocian directa o indirectamente con numerosas proteínas auxiliares. La amplia variedad de proteínas que pueden participar en los complejos receptores de AMPA aumenta enormemente la capacidad de una neurona para sintonizar las características de respuesta de sus sinapsis.

[0079] Los receptores AMPA median la mayoría de la neurotransmisión rápida a través de huecos sinápticos. Sin embargo, dado que la actividad del receptor de AMPA es tan omnipresente dentro del SNC, el antagonismo general afecta a la mayoría de las áreas del SNC y produce efectos no deseados, como ataxia, sedación y/o mareos, que comparten todos los antagonistas del receptor de AMPA generales conocidos.

[0080] Con el fin de evitar los problemas con los efectos secundarios se ha indicado anteriormente, lo que se propone que la modulación selectiva de complejos receptores de AMPA asociados con TARP γ 8 proporciona agentes terapéuticos eficaces que también eviten o reduzcan los efectos secundarios asociados con la administración de moduladores no selectivos del receptor AMPA. TARP γ 8 se expresa principalmente en el hipocampo y la corteza, mientras que TARP γ 2 se expresa principalmente en el cerebelo. En un aspecto, la modulación selectiva de TARP γ 8 potencialmente evita la modulación de los complejos de receptores de AMPA asociados con TARP γ 2, que son más prevalentes en el cerebelo, reduciendo así los efectos secundarios asociados con el antagonismo general (no dependiente de TARP/no selectivo) AMPA.

[0081] P. ej., la modulación selectiva de complejos receptores de AMPA asociados a TARP γ 8 se contempla como un terapéutico eficaz anti-convulsiones/anti-epiléptico con una reducción de los efectos secundarios (p. ej., la sedación, la ataxia, y/o mareos) asociados con antagonistas de AMPA generales (no dependientes de TARP/no selectivos). Del mismo modo, la reducción de la sobreexcitabilidad del hipocampo, mediante la modulación selectiva de los complejos

de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$, puede conducir a la normalización de los síntomas de la esquizofrenia puede proteger contra la posterior disminución en el volumen del hipocampo. En otro caso, atenuar selectivamente la excitabilidad del hipocampo, a través de la modulación selectiva de los complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$, podría proporcionar un beneficio terapéutico a los pacientes con trastorno bipolar. Del mismo modo, la modulación selectiva de los complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$ dentro del hipocampo puede proporcionar un ansiolítico efectivo.

[0082] Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan compuestos que son moduladores selectivos de complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$. Los compuestos que son moduladores selectivos de los complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$ mejoran y/o eliminan los efectos secundarios (p. ej., sedación, ataxis y/o mareos) de los moduladores de receptores AMPA generales (no dependientes de TARP/no selectivos).

[0083] En algunas realizaciones, se proporcionan en este documento compuestos que modulan selectivamente la actividad de los complejos que comprenden receptores de Glu-A1 asociados con la proteína TARP $\gamma 8$.

[0084] En una realización, la modulación selectiva de complejos receptores de AMPA asociados a TARP $\gamma 8$ se refiere a antagonismo selectivo de los complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$. En otra realización, la modulación selectiva de los complejos del receptor de AMPA asociado a TARP $\gamma 8$ se refiere a la inhibición parcial selectiva de los complejos de receptor de AMPA asociado a TARP $\gamma 8$. En una realización adicional, el antagonismo selectivo de los complejos de receptores de AMPA asociados con TARP $\gamma 8$ se refiere a la modulación alostérica negativa de los complejos de receptores de AMPA asociados con TARP $\gamma 8$.

[0085] También se describen métodos de uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados de o que sufre de una enfermedad, Ultrastorno o afección mediada por la actividad del receptor de AMPA. Estos métodos se logran administrando al sujeto un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la modulación de complejos de receptores AMPA asociados con TARP $\gamma 8$.

[0086] Una enfermedad, trastorno o afección mediada por receptor de AMPA incluye y no se limita a la isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la corea de Huntington, la perturbación nerviosa de SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad, trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer, neuropatía diabética, encefalitis, encefalomiелitis diseminada aguda, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielolisis pontina central, síndrome de Devic, enfermedad de Balo, mielopatía por VIH o HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante secundario (p. ej., lupus eritematoso del SNC, poliarteritis, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.), esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección mediada por AMPA es depresión, trastornos de ansiedad, depresión ansiosa, trastorno de estrés postraumático, epilepsia, esquizofrenia, esquizofrenia prodrómica o un trastorno cognitivo.

[0087] En un grupo de realizaciones, una enfermedad mediada por receptor AMPA, trastorno o afección es una afección relacionada a la hiperexcitabilidad del hipocampo. En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos para amortiguar selectivamente la actividad del hipocampo en el cerebro que comprende la administración de compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor de AMPA que es depresión que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesita. Como se usa en este documento, la depresión incluye y no se limita a depresión mayor, depresión psicótica, trastorno depresivo persistente, depresión posparto, trastorno afectivo estacional, depresión que es resistente a otros antidepresivos, depresión maníaca asociada con trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, y similares. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es un trastorno de estrés postraumático (TEPT) que comprende la administración de compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesita. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es epilepsia, esquizofrenia o esquizofrenia prodrómica que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En otra realización más, se proporcionan en el presente documento métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es un trastorno cognitivo que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. Como se usa en el presente documento, el trastorno cognitivo incluye y no se limita a deterioro cognitivo leve, amnesia, demencia, delirio, deterioro cognitivo asociado con trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos y similares.

[0088] En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, es eficaz en la prevención de la enfermedad; p. ej., prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

5 [0089] Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente detallada descripción y a través de la práctica de la invención.

[0090] La invención puede ser más completamente apreciada por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

10

Ciertas definiciones

[0091] Tal como se usa en el presente documento, los términos "incluyendo", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante.

15

[0092] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C₁₋₆ alquilo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C₁₋₅ alquilo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me) etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *tert*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

20

[0093] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo lineal o alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene al menos uno de los hidrógenos reemplazados con un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C₁₋₆ haloalquilo. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C₁₋₅ haloalquilo. Un sustituto ejemplar es el flúor. Los grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo. Haloalquilo incluye y no está limitado a -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂-CF₃ y similares.

25

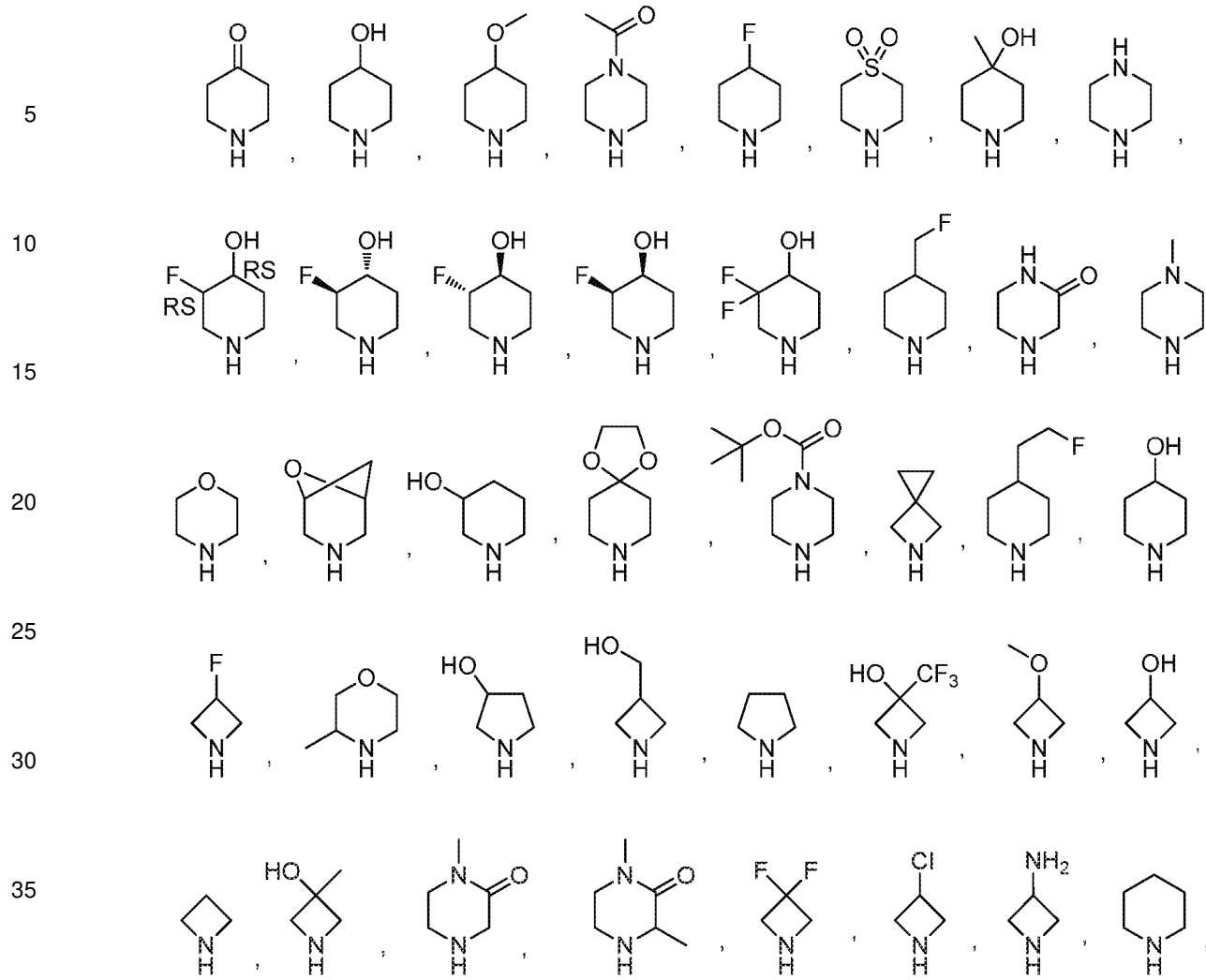
[0094] El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas anulares monocíclicos, grupos hidrocarbonados no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

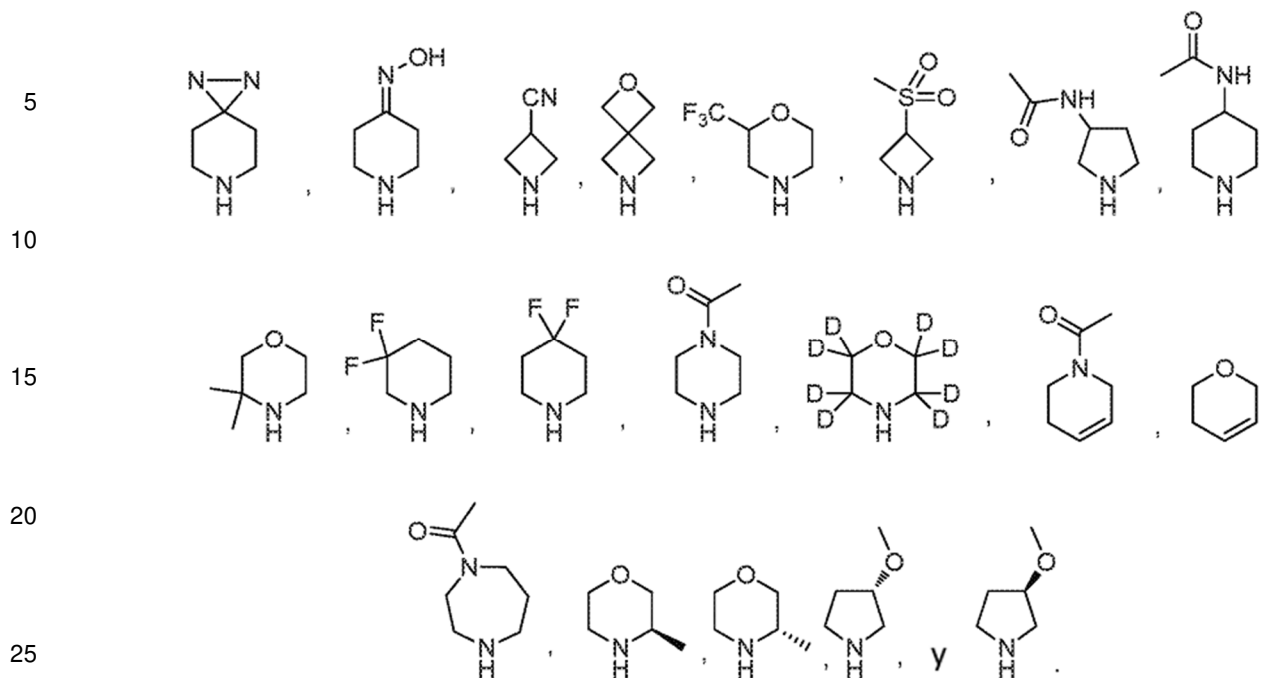
30

[0095] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, fusionado, o estructura de anillo espiro policíclico que está saturado o parcialmente saturado y tiene de 4 a 7 átomos en el anillo por estructura de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura del anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en los miembros del anillo de azufre. Entidades ilustrativas, en forma de restos adecuadamente unidos, incluyen:

35

40





30 **[0096]** El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal uniendo el grupo alquilo al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C₁₋₆ alcoxi. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C₁₋₅ alcoxi. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc.

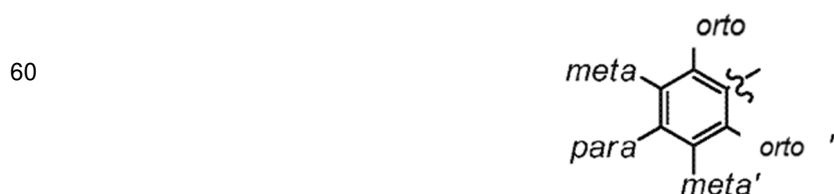
35 **[0097]** El término "haloalcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el alquilo grupo al resto de la molécula y que tiene al menos uno de los hidrógenos reemplazados con un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalcoxi es un grupo C₁₋₆ haloalcoxi. En algunas realizaciones, un grupo haloalcoxi es un grupo C₁₋₅ haloalcoxi. Haloalcoxi incluye y no se limita a -OCF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -O-CH₂-CF₃ y similares.

40 **[0098]** El término "tiofenilo" y "tienilo" se utilizan indistintamente.

45 **[0099]** El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

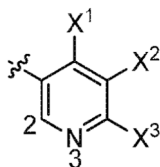
50 **[0100]** El término "bencilo" y -CH₂-fenilo se usan indistintamente. El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos en que un grupo o grupo específico no se señala expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicho grupo o grupo se pretende que no esté sustituido.

55 **[0102]** Los términos "para", "meta" y "orto" tienen los significados que se entienden en la técnica. Así, p. ej., un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto" (o) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m) y la posición "para" (p) frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, las 2 posiciones orto diferentes se designarán como orto y orto' y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



[0103] Cuando se hace referencia a sustituyentes en un grupo piridilo, los términos "para", "meta" y "orto" se refieren

a la colocación de un sustituyente en relación con el punto de unión del anillo de piridilo. Por ejemplo, la estructura a continuación se describe como 3-piridilo con el sustituyente X^1 en la posición orto, el sustituyente X^2 en la posición meta y el sustituyente X^3 en la posición para:



5

10

[0104] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término "acerca de". Se entiende que, ya sea que el término "acerca de" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se da un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

[0105] Los términos solución "tamponada" o solución "búfer" se usan aquí de forma intercambiable de acuerdo con su significado habitual. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y los expertos en la materia conocen su elección, uso y función. Ver, p. ej., GD Considina, ed., Van Nostrand's Enciclopedia of Chemistry, p. 261, 5ª ed. (2005), que describen, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los componentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo $MgSO_4$ y $NaHCO_3$ a una solución en una relación 10:1 p/p para mantener el pH de la solución en aproximadamente 7,5.

[0106] Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

[0107] También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros".

[0108] Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, p. ej., está unido a cuatro grupos diferentes, y es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como (+)-o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

[0109] Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de π electrones y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enols y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenilo nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

[0110] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.





[0111] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto ser producidos como individuales (*R*)- o (*S*)-estereoisómeros o como mezclas de los mismos.

[0112] A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria

descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

5 **[0113]** Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero están destinadas a indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos, se utiliza (R*) o (S*) en el nombre para indicar que se desconoce la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente. Por lo tanto, un compuesto designado como (R*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (R) o (S). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

10 **[0114]** Los compuestos de la invención pueden existir también como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando la rotación que lleva a diferentes conformaciones se ve obstaculizada, lo que resulta una barrera de energía rotacional a superar para convertir de un isómero conformacional a otro.

15 **[0115]** Se utilizan los símbolos  y  en el sentido de la misma disposición espacial en estructuras químicas se muestra en el presente documento. Análogamente, los símbolos  y  se usan como significando la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí.

20 **[0116]** Una línea ondulada "~~~~" indica el punto de unión al resto de la molécula.

[0117] Además, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende referirse también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente. Ciertos compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), fórmula (III), Fórmula (IV), fórmula (IA), Fórmula (IIA) y la fórmula (IIIA)), o farmacéuticamente aceptables sales de la fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o formación de complejos de los compuestos de la invención con uno o más solventes, ya sea en solución o en forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) o sales farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) pueden obtenerse como cocrystalos. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en forma cristalina. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

40 **[0118]** La referencia a un compuesto en el presente documento significa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma en realidad recitado de tal compuesto, y (b) cualquiera de las formas de tal compuesto en el medio en donde se está considerando el compuesto cuando nombrada. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH abarca la referencia a cualquiera de, p. ej., R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, p. ej., en una tableta o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea que dicha forma disociada se derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻, tras la disociación en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe en el medio en que tal exposición tiene lugar. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe en el medio en donde tiene lugar tal reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe en el medio en donde tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si dicha entidad se encuentra, p. ej., en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en el mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies como R-COOH_(aq) y/o R-COO⁻_(aq), donde el subíndice "(aq)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino una mera ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros básicos de nitrógeno, tales como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con las formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, entre otras, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, incluida la hidrólisis, la solvatación, incluida la hidratación, la protonación y la desprotonación. No se proporcionan más ejemplos a este respecto en este documento porque cualquiera de las habilidades ordinarias en la técnica conoce estas interacciones y transformaciones en un medio dado.

[0119] En otro ejemplo, un compuesto de ion híbrido se abarca aquí haciendo referencia a un compuesto que se sabe que forma un ion de ion híbrido, incluso si no se nombra explícitamente en su forma de ion híbrido. Los términos como zwitterion, zwitterions y sus sinónimos compuestos de ion híbrido son nombres estándar respaldados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el nombre zwitterion se le asigna la identificación de nombre CHEBI: 27369 por el diccionario de entidades moleculares de Entidades Químicas de Interés Biológico (ChEBI). Como generalmente se sabe, un compuesto de ion híbrido o ion híbrido es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces estos compuestos se denominan por el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterion $+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los iones bipolares, los compuestos iónicos bipolares, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como lo apreciarían en cualquier caso los expertos en la materia. Debido a que no es necesario nombrar todas y cada una de las realizaciones que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no hay estructuras de los compuestos de ion híbrido que están asociadas con los compuestos de esta invención se dan explícitamente en este documento. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento porque cualquiera de los expertos en la técnica conoce las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado.

[0120] Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas de los compuestos marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{38}Cl , ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, p. ej., ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la emisión de fotones individuales calculada tomografía (SPECT)] que incluye ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio o el tritio (es decir, ^2H , ^3H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

[0121] Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada aquí, la selección de un resto particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie a partir de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en la fórmula a otra parte, a menos que se indique lo contrario.

[0122] De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre las asignaciones y la nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y, a menos que se indique lo contrario, una referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto, y la referencia a todos y cada uno de Las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto se refieren explícitamente.

[0123] A modo de primer ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si el ejemplo del sustituyente S_1 es uno de S_1 y S_2 , y el ejemplo del sustituyente S_2 es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta invención dada de acuerdo con las opciones S_1^{ejemplo} es S_1 y S_2^{ejemplo} es S_3 ; S_1^{ejemplo} es S_1 y S_2^{ejemplo} es S_4 ; S_1^{ejemplo} es S_2 y S_2^{ejemplo} es S_3 ; S_1^{ejemplo} es S_2 y S_2^{ejemplo} es S_4 ; y equivalentes de cada una de esas opciones. La terminología más corta "El ejemplo S_1 es uno de S_1 y S_2 , y el ejemplo S_2 es uno de S_3 y S_4 " se usa en consecuencia en este documento por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritos en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando corresponda, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , X, Y, PG y Hal^1 , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

[0124] Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden los diversos grupos que se pueden hacer a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de segundo ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si se describe aquí que el ejemplo del sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 , este listado se refiere a

realizaciones de esta invención para las cuales el S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta " S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa en consecuencia en este documento en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando corresponda, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , X, Y, PG y Hal^1 , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

[0125] La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales todos y cada uno del número de miembros de carbono, desde i hasta j incluyendo i y j , se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

[0126] El término C_{n-m} alquilo se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$. Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permiten más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia a disustituyente $-A-B-$, donde $A \neq B$, se refiere aquí a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unido a el segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

[0127] La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en este documento, y métodos de tratamiento que usan tales sales.

[0128] El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos al Estados Unidos, o que figura en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

[0129] Una "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que significa una sal de un ácido o base libre de los compuestos representados por la Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) que no son tóxicos, son biológicamente tolerables o de otro modo biológicamente adecuados para la administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ver, en general, GS Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50: 6665-72, SM Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCHy VHCA, Zurich, 2002. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellos que son farmacológicamente efectivos y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y la fórmula (IIIA)) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un suficientemente grupo básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionan con una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0130] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenado-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexeno-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, metoxibenzoatos, metoxibenzoatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

[0131] Cuando los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) contienen un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como el ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico, ácido glutámico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como ácido laurilsulfónico, ácido p -toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido

etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

5 **[0132]** Cuando el compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) es un ácido, tal como ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado, p. ej., tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un álcali hidróxido de metal, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases como las que se dan como ejemplos en el presente documento,
10 y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metilo-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoniaco, carbonilos, bicarbonilos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso,
15 hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[0133] La presente descripción también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)), y los métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco al ser llevado a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)). "Profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, p. ej., en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0134] Profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido, unidos covalentemente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)). Los ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, comúnmente designados por tres símbolos de letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

[0135] Los tipos adicionales de profármacos se pueden producir, p. ej., por derivatización de grupos carboxilo libres de las estructuras de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) como amidas o ésteres de alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen los derivados del amoniaco, las alquilaminas primarias C₁-C₆ y las di(C₁₋₆ alquilo) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen las que se derivan de amoniaco, C₁₋₃ alquilo aminas primarias y di(C₁₋₂ alquilo) aminas. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen ésteres de C₁₋₇ alquilo, C₅₋₇ cicloalquilo, fenilo y fenilo (C₁₋₆ alquilo). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos como los descritos en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev, 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonilo, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo éteres, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un aminoácido éster como se describe anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

[0136] La presente descripción también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) (como así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)), que también puede usarse en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula (IIA) y Fórmula (IIIA)) (según corresponda) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Ver, p. ej., Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y col., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0137] Los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (IA), Fórmula

(IIA) y Fórmula (IIIA)) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables y los metabolitos farmacéuticamente activos de la presente invención son útiles como moduladores del receptor de AMPA en los métodos de la invención. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor AMPA, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan al alza la expresión o actividad del receptor AMPA.

[0138] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonilo de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

[0139] El término "sujeto" incluye humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

[0140] El término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

[0141] En los métodos de tratamiento de acuerdo con la descripción, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por métodos de rutina tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, p. ej., el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a las drogas, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2,5 g/día.

[0142] "Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de la Fórmula (I) como se describe en el presente documento, que la expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, p. ej., hidratos, cuando el contexto lo permita. Del mismo modo, la referencia a los intermedios, ya sea que se reivindicuen o no, está destinada a abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

[0143] Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en donde se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0144] Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales pueden coadministrarse por separado con un compuesto de la invención o incluirse con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de orexina, como otro modulador de orexina o un compuesto activo contra otro objetivo asociado con la condición particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (p. ej., al incluir en la combinación un compuesto que potencia la potencia o efectividad de un agente activo de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.

[0145] Se utilizan los compuestos de la invención, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos

adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **[0146]** Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos de la invención por una ruta de suministro adecuada, p. ej., vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

10 **[0147]** La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

15 **[0148]** Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para producir una dosis de, p. ej., de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosis diaria total de aproximadamente 5 mg A⁵ g diarios se puede lograr dosificando una, dos, tres o cuatro veces al día.

20 **[0149]** Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonilo de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el almidón glicolato de sodio, la microcristalinacelulosa y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

25 **[0150]** Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina duras, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

35 **[0151]** Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, p. ej., aceite (p. ej., aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua, conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

40 **[0152]** Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitarias, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma
55 sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar Una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000/g/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

60 **[0153]** Para la administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar el suministro transdérmico. Los compuestos de la invención pueden administrarse alternativamente en métodos de esta invención por inhalación, por vía nasal u oral, p. ej., en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

65 **[0154]** Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora por referencia a los

esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente para que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiada para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiada con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I), así como a las Fórmulas (IA)-(IB). Se pueden realizar reacciones entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Abreviaturas

[0155]

Tabla 2. Las abreviaturas y acrónimos utilizados en el presente documento incluyen lo siguiente.

Término	Acrónimo/Abreviatura
Anhídrido acético	Ac ₂ O
Acetonitrilo	ACN, MeCN
Ácido acético	AcOH
Azobisisobutironitrilo	AIBN
1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo)	ABCN
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	BINAP
<i>tert</i> -Butilcarbamoilo	BOC
Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio	BOP
1,1'-carbonyldiimidazol	CDI
Tierra de diatomeas	Celite 545, Celite®
Trifluoruro de (dietilamino) azufre	DAST
Dicloroetano	DCE
1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno	DBU
Cloruro de metileno, diclorometano	DCM
Trifluoruro de bis(2-metoxietilo)aminosulfuro	Deoxo-Fluor®
Azodicarboxilato de diisopropilo	DIAD
<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	DIPEA, DIEA, base de Hunig
Dimetilacetamida	DMA
<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfóxido	DMSO
Deutero-dimetilo sulfóxido	DMSO-d ₆
Difenilfosfino ferroceno	dppf
Di- <i>tert</i> -butilfosfino ferroceno	dtbpf
Ionización por electroaspersión	ESI
Acetato de etilo	EtOAc, o EA, o AcOEt
Etanol	EtOH
Cromatografía en columna flash	FCC
1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato	HATU
Ácido acético	HOAc
1-hidroxibenzotriazol	HOBt
Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
Alcohol isopropílico	IPA
Hexametildisililazida de litio	LHMDS
Ácido meta-cloroperoxibenzoico	mCPBA o MCPBA
Deterometanoles	MeOD- <i>d</i> ₄
Metanol	MeOH
Sodio <i>tert</i> -butóxido	NaOtBu
N-bromosuccinimida	NBS
Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)	Pd(PPh ₃) ₄
Acetato de paladio (II)	Pd(OAc) ₂

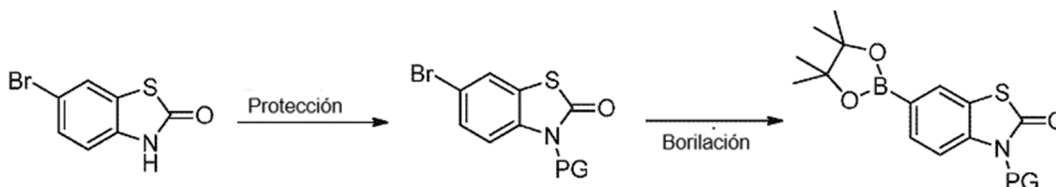
(Continuación)

Término	Acrónimo/Abreviatura
Tris(dibencilideneacetona (dipaladio(0))	Pd ₂ (dba) ₃
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano	Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂
[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)	PdCl ₂ (dtbpf)
Paladio(II)bis(trifenilfosfina)dicloruro, bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
Oxícloruro de fósforo	POCl ₃
Trifenilfosfina	PPh ₃
Precipitado	ppt
Tribromuro de piridinio	Py + Br ₃ -
Temperatura ambiente	rt
N-clorometilo-N-fluorotrietilendiamonio bis(tetrafluoroborato)	Selectfluor®
2-(TriMetilsililo)-etoximetilo cloruro	SEM-Cl
[2-(Trimetilsililo)etoxi]metilo acetal	SEM
Cromatografía de fluidos supercríticos	SFC
Cloruro de tionilo	SOCl ₂
Sustitución aromática nucleofílica	S _N AR
Fluoruro de tetrabutilamonio	TBAF
Trietilamina	TÉ
Ácido trifluoroacético	TFA
Anhidrido trifluoroacético	TFAA
Tetrahidrofurano	THF
Tetrahidropirano	THP

Ejemplos de preparación

[0156] Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los ilustrativos esquemas sintéticos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos seguir.

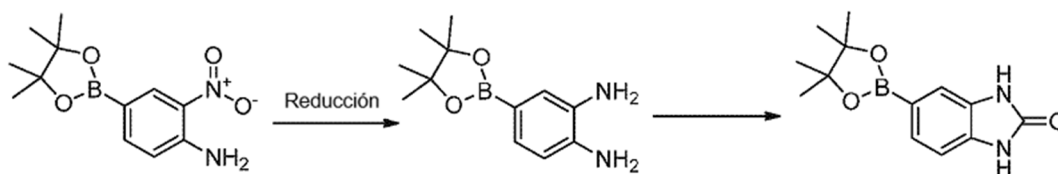
ESQUEMA A



[0157] De acuerdo con el ESQUEMA A, un compuesto como 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol, o 6-bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, se hace reaccionar con bis-pinacol boronato, una base como el acetato de potasio, un catalizador de paladio como Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃, y similares, 60-90°C, durante un período de aproximadamente 12-18 h, para proporcionar un compuesto 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo.

[0158] De forma similar, el 5-bromo-1,3-dihidro-benzo[c]isotiazol 2,2-dióxido es borilado con bis(pinacolato)diborano, acetato de potasio, un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dtbpf), en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 95°C, durante un período de aproximadamente 16 h, para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido.

ESQUEMA B



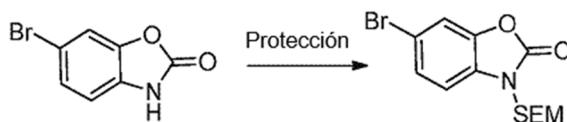
[0159] De acuerdo con el ESQUEMA B, la 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)anilina se reduce, en condiciones de hidrogenación, para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzeno-1,2-diamina. La 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzeno-1,2-diamina se hace reaccionar con 1,1'-

carbonildiimidazol (CDI), en un disolvente como EtOAc, a una temperatura de aproximadamente 23°C, durante un período de aproximadamente 16 h, para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona.

5

ESQUEMA C

10

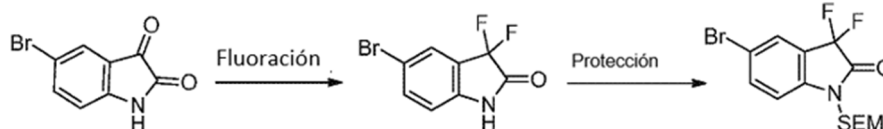


[0160] De acuerdo con el Esquema C, 6-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona se protege con un protector de nitrógeno adecuados grupo tal como SEM ((trimetilsililo)etoxi)metilo), en condiciones conocidas por un experto en la materia para proporcionar 6-bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

15

ESQUEMA D

20



[0161] De acuerdo con el Esquema D, 5-bromoindolina-2,3-diona es fluorado con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), y similares, en un disolvente tal como DCM, para un periodo de aproximadamente 5 h, para proporcionar 5-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona. El 5-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona está protegido con un grupo protector de nitrógeno adecuado como SEM, empleando las condiciones descritas anteriormente, para proporcionar 5-bromo-3,3-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)indolina-2-ona.

25

30

ESQUEMA E

35

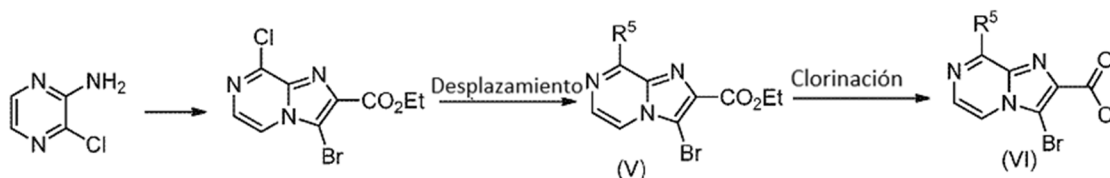


[0162] De acuerdo con el Esquema E, 5-bromoindol es fluorado con un agente de fluoración tal como 1-clorometilo-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) (Selectfluor®), en una mezcla de disolvente tal como ACN /piridina, para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-1H-indol.

40

ESQUEMA F

45



50

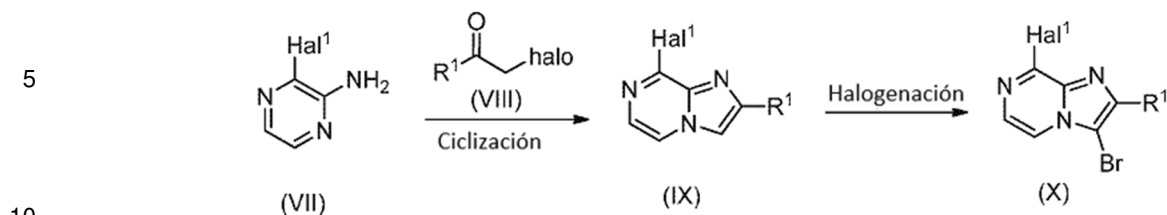
[0163] Según el ESQUEMA F, la 2-amino-3-cloropirazina se hace reaccionar con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en dimetoxietano, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 16 h, para proporcionar 8-cloroimidazo de etilo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. El 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo se broma en condiciones conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo. Etilo 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo se hace reaccionar con -N(C₁₋₅ alquilo)₂, heterocicloalquilamina tal como morfolina o 3-oxopiperazina-1-ilo, y similares para proporcionar un compuesto de fórmula (V). Un compuesto de fórmula (V), donde R⁵ es morfolina, 3-oxopiperazina-1-ilo, -N(C₁₋₅ alquilo)₂, y similares, se saponificó al ácido, seguido de la conversión del ácido al cloruro de ácido, para proporcionar un compuesto de cloruro de ácido de fórmula (VI).

55

60

65

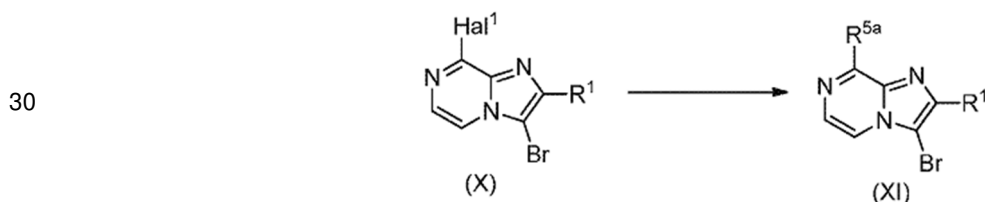
ESQUEMA G



[0164] Según el Esquema G, un compuesto de Fórmula (VII), donde Hal¹ es -Cl, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII), donde R¹ es -C₁₋₅ alquilo, fenilo, fenilo sustituido con uno o dos grupos halo, -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido, o -C₃₋₇ cicloalquilo, en un disolvente tal como propionitrilo, y similares, a una temperatura que oscila entre 80-120°C, seguido de tratamiento con dietilanilina, a una temperatura de 120°C, durante un período de aproximadamente 24 h, para proporcionar un compuesto de fórmula de fórmula imidazo[1,2-a]pirazina sustituido (IX) Un compuesto de imidazo[1,2-a]pirazina sustituido disponible en el mercado o comercialmente sintético de fórmula (IX) se trata con un reactivo de bromación tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), con o sin un catalizador adecuado como AIBN, ABCN y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM, tetracloruro de carbono y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (X).

[0165] Un compuesto de fórmula (IX), donde Hal¹ es -Cl, puede experimentar una reacción S_NAR con KF, y 18-corona-6, en un disolvente tal como ACN, y similares, a una temperatura de aproximadamente 150°C, empleando calentamiento por microondas, para proporcionar un compuesto de fórmula (IX), donde Hal¹ es -F.

ESQUEMA H



[0166] De acuerdo con el ESQUEMA H, un compuesto de fórmula (X) se reacciona en un S_NAR (reacción de sustitución aromática nucleófila) con un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros adecuadamente sustituido (fusionado, puenteado, espirocíclico, monocíclico o bicíclico), -NH-C₃₋₇ cicloalquilo, NH₂(C₁₋₅ alquilo), cicloalquilo NHC₃₋₇ (C₁₋₅ alquilo), o NH(C₁₋₅ alquilo)₂, en presencia de una base adecuada tal como trimetilamina (TEA), *tert*-butóxido de sodio (NaO-*t*Bu), NaH, K₂CO₃, y similares, en un disolvente adecuado tal como ACN, THF, DMF y similares, empleando calentamiento convencional, a una temperatura que varía de 50 a 80°C, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros adecuadamente sustituido (fusionado, b surcado, espirocíclico, monocíclico o bicíclico), -NH-C₃₋₇ cicloalquilo, -N(CH₃)C₃₋₇ cicloalquilo, -NH(C₁₋₅ alquilo), o -N(C₁₋₅ alquilo)₂.

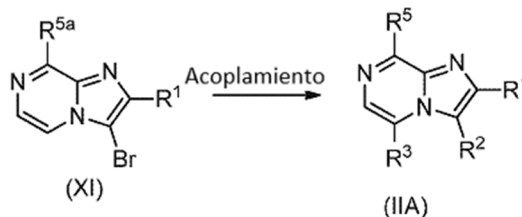
[0167] Un compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con amoníaco, en un tubo sellado, a una temperatura de aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 16 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es NH₂.

[0168] Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) con tiometóxido de sodio, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura que varía de 0°C a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es -SCH₃. La oxidación de un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es -SCH₃, se logra con un agente oxidante como *m*CPBA y similares, en un disolvente adecuado como DCM, durante un período de aproximadamente 1-3 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es -SO₂CH₃.

[0169] Un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es piperazina-2-ona, se alquila adicionalmente con un agente alquilante tal como yodometano, una base apropiada tal como NaH y similares, en un solvente tal como dioxano, para proporcionar un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es 1-metilpiperazina-2-ona o 1,3-dimetilpiperazina-2-ona.

[0170] Un compuesto de fórmula (X), donde Hal¹ es -Cl, y R¹ es fenilo, o fenilo sustituido con halo y Hal¹ es -Br, se hace reaccionar en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, en las condiciones descritas previamente, con 1-*N*-*tert*-boc-4-(4,4,5,5-tetrametil-1-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina, 2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, ácido metilborónico y similares.

ESQUEMA I



[0171] De acuerdo con el Esquema I, un compuesto de fórmula (XI), se acopla bajo condiciones de reacción de Suzuki, conocido para un experto en la técnica, con un ácido arilo o heteroarilo borónico o éster borónico comercialmente disponibles o sintéticamente accesibles, en presencia de un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf)·H₂Cl₂, PdCl₂(dtbpf), y similares, una base adecuada tal un Na₂CO₃, fosfato de potasio, y similares, en un disolvente tal como dioxano, agua, o una mezcla de los mismos, empleando calentamiento convencional o de microondas, a una temperatura tal como 110°C, a proporcionar un compuesto de fórmula (IIA), en donde R² es 4-hidroxifenilo, 3-metilofenol, 1H-indazol-5-ilo, 1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona, indolina-2-ona, 1H-indol-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, o 1H-benzimidazol-5-ilo, y R³ es H. Es necesario un paso de desprotección cuando el resto R² está protegido con un grupo protector de nitrógeno como SEM, para proporcionar un compuesto und de Fórmula (IIA).

[0172] Un compuesto de Fórmula (IIA) donde R⁵ es -SO₂CH₃, se hace reaccionar con pirrolidina, y N-etilo-N-isopropilopropano-2-amina, en un disolvente tal como ACN, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIA) donde R⁵ es pirrolidina.

[0173] Un compuesto de Fórmula (IIA), donde R⁵ es 4-oxopiperidina-1-ilo, proviene de la desprotección de 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo, empleando métodos conocidos por un experto en la materia. En un método preferido, se emplea HCl en dioxano, a 55°C.

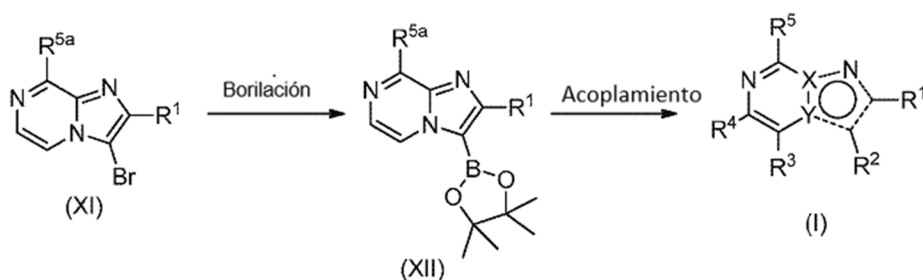
[0174] Un compuesto de Fórmula (IIA) se broma más, bajo las condiciones descritas anteriormente, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIA), donde R³ es -Br.

[0175] Un compuesto de bromo de Fórmula (IIA), en donde R³ es -Br, bajo un metal mediada reacción de acoplamiento cruzado con un ácido borónico de alquilo, tal como ácido metilborónico, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂ y similares, un ligando de fosfina como PH₃P y similares, una base como Na₂CO₃, K₂CO₃ y similares, en un solvente adecuado como 1,4-dioxano, DMF, y similares a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 90°C, durante un período de 4 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIA), donde R³ es -CH₃.

[0176] Un compuesto de Fórmula (IIA), donde R⁵ es un heterocicloalquilo de nitrógeno tal como piperazina sustituido con -CO₂tBu, se desprotege en condiciones conocidas por un experto en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIA), donde R⁵ es piperazina. En un método preferido, el ácido es TFA y el disolvente es DCM. La acilación de un compuesto de Fórmula (IIA), donde R⁵ es un heterocicloalquilo nitrogenado como la piperazina, se lleva a cabo en un solvente como DCM y similares, una base como TEA, un agente acilante como Ac₂O, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIA), donde R⁵ es un heterocicloalquilo de nitrógeno tal como piperazina sustituida con -(C=O)CH₃.

[0178] Un compuesto de fórmula (XI), donde R^{5a} es H₃ o 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo, se hace reaccionar posteriormente en una segunda reacción de acoplamiento, en las condiciones descritas previamente, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona, y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IA), donde R² es indolina-2-ona.

ESQUEMA J



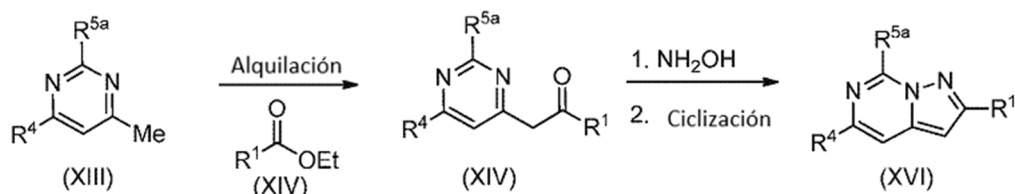
[0179] Según el ESQUEMA J, un compuesto de fórmula (XI), donde R¹ es -C₁₋₅ alquilo, fenilo, fenilo sustituido con 1-2 halo, -CH₂-fenilo o -C₃₋₇ cicloalquilo, R^{5a} es un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros adecuadamente sustituido

(fusionado, puenteado, espirocíclico, monocíclico o bicíclico), -NH-C₃₋₇ cicloalquilo, NH₂ (C₁₋₅ alquilo) o -NH(C₁₋₅ alquilo)₂, se trata con 2-isoproxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de una base, como n-BuLi, y similares, en un solvente tal como THF, dioxano y similares, a una temperatura que varía de -70 a 23°C, durante un período de aproximadamente 1-4 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XII). Un compuesto de fórmula (XII) se acopla en condiciones de reacción de Suzuki, como se describió previamente, con un compuesto halo sustituido disponible comercialmente o accesible sintéticamente, apropiadamente sustituido, tal como indol, indazol, benzimidazolona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, indolinona, 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido, 3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2-amina, quinolina-2(1H)-ona, 1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-2-ona, y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde X es C e Y es N.

[0180] Un compuesto de Fórmula (I), donde X es C, y es N y R⁵ es halo, se hace reaccionar con un alcohol como isopropanol y similares, una base como NaH y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R⁵ es -C₁₋₅ alcoxi.

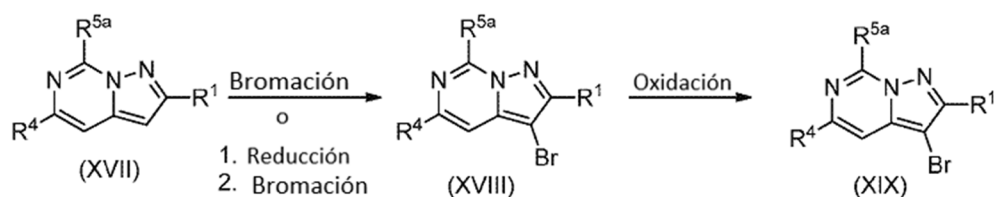
[0181] Un compuesto de Fórmula (I), donde X es C, y es N y R² es 3-fluoro-1H-indol-5-ilo, se hace reaccionar con tribromuro de piridinio, en ácido acético/agua, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R² es 3-fluoro-indolina-2-ona.

ESQUEMA K



[0182] Según el ESQUEMA K, un compuesto de fórmula (XIII), donde R⁴ es H, -CH₃, -CF₃, y R^{5a} es H, o -SCH₃, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV), donde R¹ es fenilo, fenilo sustituido con halo, -C₁₋₅ alquilo, -C₃₋₇ cicloalquilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS), y similares, en un disolvente tal como THF, y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV). Un compuesto de fórmula (XVI), se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XIV) en dos pasos. Un compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina, y una base como NaOH, en un disolvente como MeOH, y similares, a temperaturas de reflujo, para proporcionar el compuesto de oxima de fórmula (XV). El compuesto de oxima de fórmula (XV) se cicla posteriormente con anhídrido trifluoroacético (TFAA), a una temperatura de aproximadamente 0°C, seguido de trimetilamina (TEA), a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 h, seguido de la adición de FeCl₂, a una temperatura de aproximadamente 80°C durante un período de aproximadamente 8 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI), donde R⁴ es H, -CH₃ o -CF₃, R^{5a} es H, o -SCH₃ y R¹ es fenilo, fenilo sustituido con halo, -C₁₋₅ alquilo, o C₃₋₇ cicloalquilo.

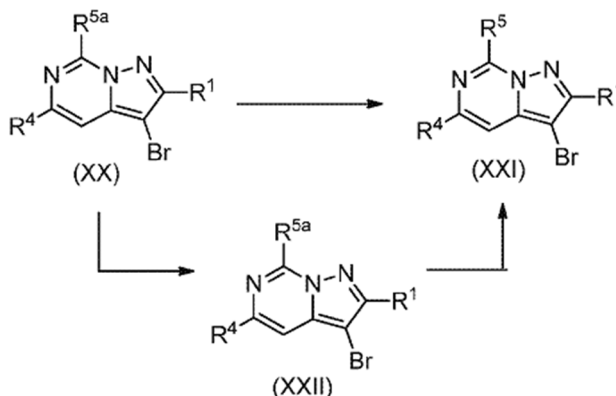
ESQUEMA L



[0183] De acuerdo con el ESQUEMA L, un compuesto de fórmula (XVII), donde R⁴ es H, -CH₃ o F₃, y R^{5a} es -SCH₃, se broma con un agente bromante tal como *n*-bromosuccinimida (NBS), y similares, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y similares, a temperaturas que oscilan entre 0 y 30°C, durante un período de 12-18 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII). Un compuesto de fórmula (XVII) se oxida con un agente oxidante como el ácido metacloroperoxibenzoico (mCPBA) y similares, en un disolvente adecuado como DCM, durante un período de aproximadamente 1-3 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX), donde R^{5a} es -SO₂CH₃.

[0184] En un método alternativo, un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^{5a} es H, se prepara en dos etapas a partir de un compuesto de fórmula (XVII). La eliminación del -SCH₃, se consigue en condiciones reductoras tales como Pd/C, en presencia de trietilsilano, a una temperatura que va desde 0°C hasta la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 5 h. Bromación subsiguiente, empleando las condiciones descritas anteriormente, proporciona un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^{5a} es H.

ESQUEMA M



5

10

15

20

25

[0185] Según el ESQUEMA M, un compuesto de fórmula (XX), donde R¹ es -C₁₋₅ alquilo, fenilo o fenilo sustituido con halo, R⁴ es H o -CH₃, y R^{5a} es -SO₂CH₃, se hace reaccionar en una reacción de S_NAR (sustitución aromática nucleofílica) con un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros adecuadamente sustituido (fusionado, puentado, espirocíclico, monocíclico o bicíclico), en un disolvente tal como DMA y similares, empleando calentamiento convencional, a una temperatura que varía de 50°C a 100°C, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXI), donde R⁵ es un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros adecuadamente sustituido (fusionado, puentado, espirocíclico, monocíclico o bicíclico).

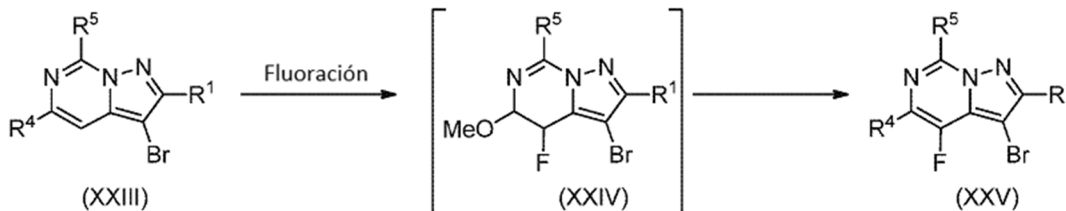
30

35

[0186] Un compuesto de fórmula (XX), donde R¹ es -C₁₋₅ alquilo, fenilo o fenilo sustituido con halo, R⁴ es H o -CH₃, y R^{5a} es -SO₂CH₃, es reaccionado con isopropóxido de sodio, en un disolvente tal como THF, y similares, durante un período de aproximadamente 10 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXII), donde R^{5a} es -OH. La reacción posterior con un alcohol tal como metanol, propano-2-ol, ciclopentanol y similares, PPh₃, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), en un disolvente tal como THF, y similares, durante un período de aproximadamente 10 h, proporciona un compuesto de fórmula (XXI), donde R⁵ es -C₁₋₅ alcoxi o -O-C₃₋₇ cicloalquilo.

40

ESQUEMA N



45

50

[0187] Según el ESQUEMA N, un compuesto de fórmula (XXIII), donde R¹ es C₁₋₅ alquilo, R⁴ es H, y R⁵ es morfolina, está fluorado en condiciones conocidas para un experto en la técnica, p. ej., con un agente fluorante electrofílico como Selectfluor® y similares, en un solvente adecuado como MeOH y similares, a temperaturas que oscilan entre 0 y 30°C, durante un período de 1-4 h para proporcionar un producto intermedio compuesto de fórmula (XXIV). El compuesto intermedio de fórmula (XXIV) se calienta en un disolvente adecuado tal como DMF, DMA y similares, a una temperatura de aproximadamente 100°C, durante un período de 12-18 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XXV).

55

ESQUEMA O



60

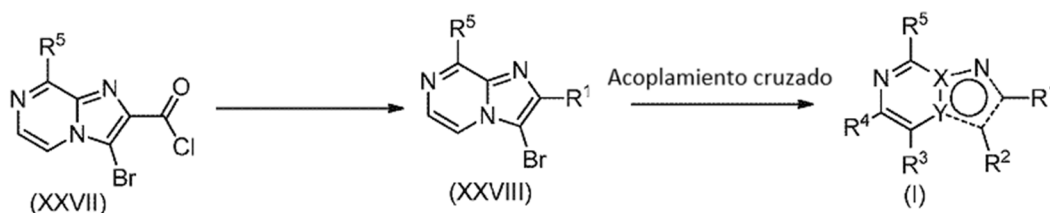
65

[0188] Según el ESQUEMA O, un compuesto disponible en el mercado o sintéticamente accesible de fórmula (XXVI) (que abarca los compuestos intermedios de fórmulas (XXVIII), (XXI), y (XXV)), donde R¹ es C₁₋₅ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo, R³ es H o F, R⁴ es H, -CH₃, o-F₃ y R⁵ es H, -C₁₋₅ alcoxi, -O-C₃₋₇ cicloalquilo, anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros adecuadamente sustituido (fusionado, puentado, espirocíclico,

monocíclico o bicíclico), $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ alquilo})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ alquilo})_2$, se hace reaccionar en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con ácidos o ésteres borónicos accesibles comercialmente o sintéticamente accesibles, tales como los descritos en el ESQUEMA A y ESQUEMA B, y similares, una base tal como NaHCO_3 , un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$, y similares, en un solvente tal como dioxano, agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura de aproximadamente $100\text{-}120^\circ\text{C}$, proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde X es N, Y es C. Un compuesto de Fórmula (I) se broma, en las condiciones descritas previamente, para proporcionar un compuesto intermedio donde R^3 es $-\text{Br}$, y el acoplamiento posterior con un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base como Cs_2CO_3 y trimetilboroxina, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde X es N, Y es C y R^3 es $-\text{CH}_3$.

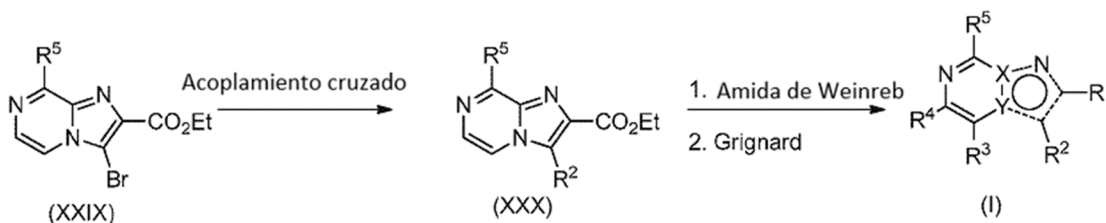
[0189] Un compuesto de Fórmula (I), donde X es N, Y es C y R^3 es $-\text{Br}$, se hace reaccionar con tetrametiltina, LiCl y un catalizador de paladio como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 120°C , durante un período de aproximadamente 6 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde X es N, Y es C y R^3 es $-\text{CH}_3$.

ESQUEMA P



[0190] Según el ESQUEMA P, un compuesto de cloruro de ácido de fórmula (XXVII), se hace reaccionar con NH_2 -fenilo, $-\text{NH}_2\text{-H}_2$ fenilo, $-\text{NH}_2\text{-C}_{3-7}$ cicloalquilo, $-\text{NH}_2$ piridilo, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ alquilo})_2$, $o\text{-NH}(\text{C}_{1-5} \text{ alquilo})$ fenilo, una base, tal DIPEA, en un disolvente tal como DCM, y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVIII). Acoplamiento posterior de un compuesto de fórmula (XXVIII) en las condiciones descritas anteriormente, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde X es C, Y es N, y R^1 es $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH-CH}_2$ -fenilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -piridinilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH-C}_{3-7}$ cicloalquilo; $\text{C}(=\text{O})\text{NH-C}_{1-5}$ alquilo.

ESQUEMA Q



[0191] Según el ESQUEMA Q, un compuesto de fórmula (XXIX) se hace reaccionar en una reacción de acoplamiento cruzado, como se describió anteriormente en los ESQUEMAS anteriores, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXX), donde R^5 es morfolinilo, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ alquilo})_{2,4}$ -hidroxi-1-piperidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo, o 4-acetilpiperazina-1-ilo, R^2 es indolina-2-ona 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ona o 4-hidroxifenilo. Un compuesto de fórmula (I), se prepara en dos pasos a partir de un compuesto de fórmula (XXX). En un primer paso, la conversión de un compuesto de fórmula (XXX) en la correspondiente amida de Weinreb, en condiciones conocidas por un experto en la técnica, seguido de un segundo paso, en una reacción de Grignard con un bromuro de arilo magnesio adecuadamente sustituido, proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde X es C, Y es N y R^1 es $-\text{C}(=\text{O})$ fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con halo.

[0192] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en sus correspondientes sales utilizando métodos conocidos por uno de habilidad normal en la técnica. Por ejemplo, una amina de fórmula (I) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente tal como Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, CH_3OH , cloroformo, o isopropanol para proporcionar la sal correspondiente formar. Alternativamente, se obtienen ácido trifluoroacético o sales de ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse en forma cristalina mediante recristalización en disolventes polares (incluidas mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o de disolventes no polares (incluidas mezclas de disolventes no polares).

[0193] Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

[0194] Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden ser obtenidos como formas individuales, tales como enantiómeros individuales, mediante síntesis en forma específica, o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas de diversas formas, tales como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse utilizando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según corresponda, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

[0195] Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

[0196] Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

[0197] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a t_a (ta) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotativo a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un iniciador Biotage o en un instrumento CEM (Reactor de microondas) Discover.

[0198] Para las reacciones conducidas bajo condiciones de flujo continuo, "fluyó a través de un mezclador LTF-VS" se refiere al uso de una bomba de jeringa táctil Chemyx Fusion 100 TouCH que está en línea a través de tubos de 1/16" PTFE (PoliTetraFluoroEtileno) a un mezclador LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>), a menos que se indique lo contrario.

[0199] La cromatografía en gel de sílice (FCC) en fase normal se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos preenvasados.

[0200] Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (RP HPLC) se realizó en ya sea

un Agilent HPLC con una columna Xterra Prep RP18 (5 μm , 30 x 100 o 50 x 150 mm) o un XBridge 18 columna COBD (5 μm , 30 x 100 o 50 x 150 mm), y una fase móvil de 5% de ACN en 20 mM NH_4OH se mantuvo durante 2 minutos, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 15 minutos, luego se mantuvo al 99% ACN durante 5 minutos, con un caudal de 40 u 80 mL/min.

o

Una serie HPLC Shimadzu LC-8A con una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 30 x 100 mm, $T = 45^\circ\text{C}$), fase móvil de 5% de ACN en H_2O (tanto con 0,05% de TFA) se mantuvo durante 1 minuto, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 6 minutos, luego se mantuvo a 99% de ACN durante 3 minutos, con un caudal de 80 mL/min.

o

Una serie HPLC Shimadzu LC-8A con una columna XBridge C18 OBD (5 μm , 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en H_2O (ambos con TFA al 0,05%) se llevó a cabo durante 1 min, a continuación, un gradiente de 5-99% de ACN durante 14 min, luego se mantuvo a 99% de ACN durante 10 min, con un caudal de 80 mL/min.

o

Una HPLC Gilson con una columna XBridge C18 (5 μm , 100 x 50 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en NH_4OH 20 mM durante 10 min y luego mantener a 99 ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 80 mL/min.

[0201] La cromatografía líquida de alto rendimiento (SFC) de fluido supercrítico preparativo se realizó en un sistema SFC preparativo de Jasco, un sistema APS 1010 de instrumentos Berger, o un SFC-PICLAB-PREP 200 (SOLUCIÓN PIC, Avignon, Francia). Las separaciones se realizaron a 100-150 bar con un caudal que oscila entre 40-60 mL/min. La columna se calentó a 35-40°C.

[0202] Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en positivo modo menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calculada) corresponde a la masa exacta.

[0203] La resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: S= singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o no ser visible en un espectro de RMN dependiendo de la elección del disolvente utilizado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

[0204] Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 12,0, ChemDraw Ultra 14,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/nombre versión 10,01 (Advanced Chemistry).

5 [0205] Los compuestos designado como R* o S* son compuestos enantiopuros donde no se determinó la configuración absoluta.

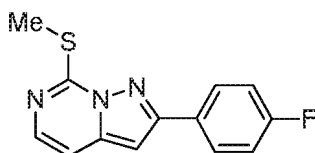
EJEMPLOS

10 [0206] Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Nombre Versión 10,01 (Química avanzada). Un prefijo de (R/S*) indica que el (los) compuesto(s) es/son enantiómero(s) simple(s); sin embargo, la estereoquímica mostrada es arbitraria y no se ha determinado la estereoquímica absoluta.

15 Intermedio 1: 2-(4-fluorofenilo)-7-(metiltio)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0207]

20



25 Paso A: 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-(metiltio) pirimidina-4-ilo)etanona. Una solución de 4-metilo-2-(metiltio)pirimidina (3,0 mL, 2,01 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (6,1 mL, 42,0 mmol) en THF (60 mL) a 23°C se trató con una solución 1,0 M de LHMDS en THF(42 mL, 42,0 mmol). La reacción se calentó a 45°C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (SiO₂, EtOAc/heptano gradiente de 0 a 10%) proporcionó el compuesto del título (5,6 g, 85%).

30

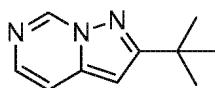
35 Paso B: 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-(metiltio) pirimidina-4-ilo)etanona oxima. Una solución de 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-(metiltio) pirimidina-4-ilo)etanona (7,3 g, 27,8 mmol) en MeOH (85 µL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina (9,7 g, 140 mmol) y NaOH 3 m (55 mL, 140 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (SiO₂, EtOAc/heptano gradiente de 0 a 50%) dio el título del compuesto (7,9 g, 50%). Paso C: 2-(4-fluorofenilo)-7-(metiltio)pirazolo[1,5-c]pirimidina. Una solución de 1-(4-fluorofenilo)-2-(2-(metiltio) pirimidina-4-ilo)etanona oxima (3,9 g, 13,9 mmol) a 0°C se trató con TFAA (1,94 mL, 13,9 mmol) y luego trietilamina (3,9 mL, 27,8 mmol). La reacción se calentó a 23°C durante 1,5 h. FeCl₂ se añadió, y la reacción la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. La reacción se concentró a presión reducida. La purificación (SiO₂, EtOAc/gradiente de heptano 0 a 15%) proporcionó el compuesto del título (3,7 g, 53%). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₀FN₃S, 259,3; m/z encontrado, 260,0 [M+H]⁺.

40

Intermedio 2: 2-(terc-butilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

45 [0208]

50



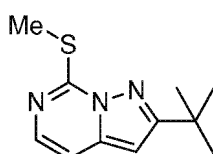
55 [0209] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1.

60

Intermedio 3: 2-(terc-butilo)-7-(metiltio)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0210]

65

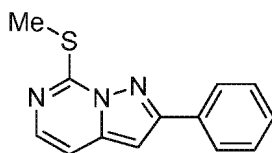


[0211] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{15}N_3S$, 221,3; m/z encontrado, 222,0 $[M+H]^+$.

5 Intermedio 4: 7-(metiltio)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0212]

10



15

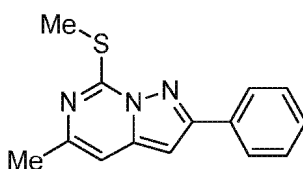
[0213] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{11}N_3S$, 241,3; m/z encontrado, 242,0 $[M+H]^+$.

20

Intermedio 5: 5-metilo-7-(metiltio)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0214]

25



30

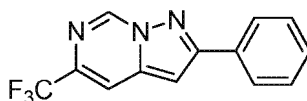
[0215] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 1, utilizando 4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{13}BrN_3S$, 255,3; m/z encontrado, 256,0 $[M+H]^+$.

35

Intermedio 6: 2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0216]

40



[0217] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1, usando 4-metilo-6-(trifluorometilo)pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_8F_3N_3$, 263,2; m/z encontrado, 264,0 $[M+H]^+$.

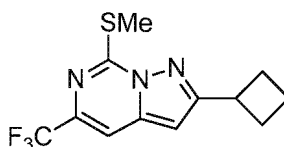
45

Intermedio 7: 2-ciclobutilo-7-(metiltio)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0218]

50

55



[0219] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{12}F_3N_3S$, 287,3; m/z encontrado, 288,0 $[M+H]^+$.

60

Intermedio 8: 2-isopropilo-7-(metiltio)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

65 **[0220]**

5



10 **[0221]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{12}F_3N_3S$, 275,3; m/z encontrado, 276,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 9: 2-ciclopropilo-7-(metiltio)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

15 **[0222]**

20

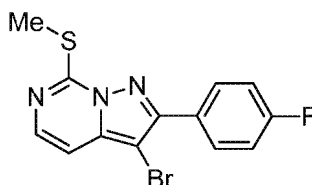


25 **[0223]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}F_3N_3S$, 273,3; m/z encontrado, 274,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 10: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-7-(metiltio)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

30 **[0224]**

35



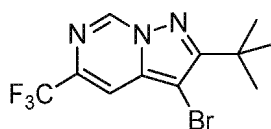
40

45 **[0225]** Una solución de 2-(4-fluorofenilo)-7-(metiltio)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 1,2,6 g, 10,1 mmol) en ACN, a 0°C se trató con n-bromosuccinimida (NBS) (1,9 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 12 h. $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (SiO_2 , EtOAc/heptano gradiente de 0 a 10%) proporcionó el compuesto del título (3,5 g, 82%). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{19}BrFN_3S$, 338,2; m/z encontrado, 340,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 11: 3-bromo-2-(terc-butilo)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

50 **[0226]**

55



60

65 **Paso A:** 2-(terc-butilo)-7-(metiltio)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 1 usando 4-metilo-2-(metiltio)-6-(trifluorometilo)pirimidina. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}F_3N_3S$, 289,3; m/z encontrado, 290,0 $[M+H]^+$.

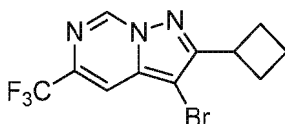
Paso B: 2-(terc-butilo)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina. Una solución enfriada (0°C) de 2-(terc-butilo)-7-(metiltio)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (500 mg, 1,7 mmol) en THF se trató primero con THFPd/C (37 mg, catalítico) seguido de la adición gota a gota de trietilsilano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a 23°C durante 4,5 h. La mezcla cruda se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano de 0/100 a 5/95) proporcionó el compuesto del título (155 mg, 36%).

Paso C: 3-bromo-2-(*tert*-butilo)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina. El compuesto del título se preparó en un documento *de* manera análoga al Intermedio 14. MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₁BrF₃N₃, 322,1; m/z encontrado, 324,0 [M+H]⁺.

5 Intermedio 12: 3-bromo-2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0227]

10



15

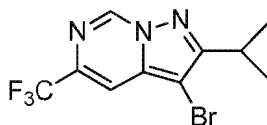
[0228] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 11 a partir de 2-ciclobutilo-7-(metilto)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 7). MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₉BrF₃N₃, 320,1; m/z encontrado, 321,0 [M+H]⁺.

20

Intermedio 13: 3-bromo-2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0229]

25



30

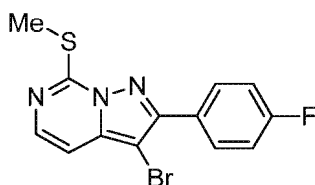
[0230] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 11 a partir de (2-isopropilo-7-(metilto)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina) Intermedio 8. MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₉F₃N₃, 308,1; m/z encontrado, 308,0 [M+H]⁺.

35

Intermedio 14: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-7-(metilto)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0231]

40



45

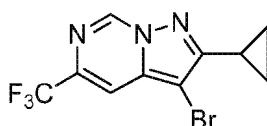
[0232] Una solución de 2-(4-fluorofenilo)-7-(metilto)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 1,2,6 g, 10,1 mmol) en ACN, a 0°C se trató con *n*-bromosuccinimida (NBS) (1,9 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 12 h. NaHCO₃ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (SiO₂, EtOAc/heptano gradiente de 0 a 10%) proporcionó el compuesto del título (3,5 g, 82%). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₉BrFN₃S, 338,2; m/z encontrado, 340,0 [M+H]⁺.

55

Intermedio 15: 3-bromo-2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0233]

60



65

[0234] El compuesto del título se preparó

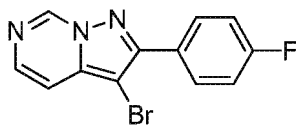
de una manera análoga al Intermedio 14. MS

(ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrF_3N_3$, 306,1; m/z encontrado, 306,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 16: 2-(4-fluorofenilo)-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

5 [0235]

10



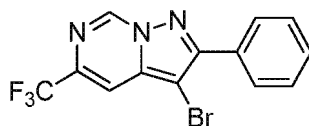
15 [0236] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 14. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_8BrN_3$, 274,1; m/z encontrado, 274,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: 3-bromo-2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

20 [0237]

20

25



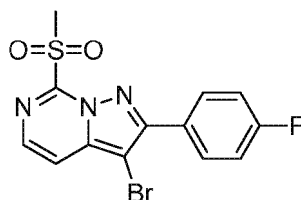
30 [0238] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 14 usando 2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 6). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_7BrF_3N_3$, 342,1; m/z encontrado, 344,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 18: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-7-(metilsulfonilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

35 [0239]

35

40



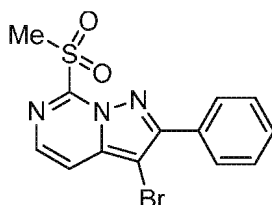
45

50 [0240] Una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-7-(metilitio)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 2, 600 mg, 1,8 mmol) a 0°C era tratado con ácido metacloroperoxibenzoico (*m*CPBA) (600 mg, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó en bruto en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 19: 3-bromo-7-(metilsulfonilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.

55 [0241]

60

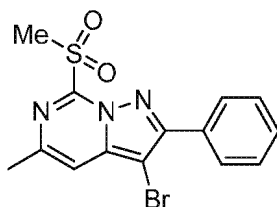


65

[0242] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 18. Paso A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}BrN_3O_2$ S, 352,2; m/z encontrado, 353,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 20: 3-Bromo-5-metilo-7-(metilsulfonilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.

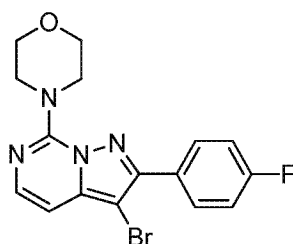
[0243]



[0244] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 18.

Intermedio 21: 4-(3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina

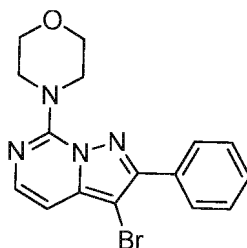
[0245]



[0246] Una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-7-(metilsulfonilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 18, 660 mg, 1,8 mmol) en DMA (10 mL) se trató con morfolina (0,8 mL, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (SiO_2 , EtOAc/heptano gradiente de 0 a 50%) dio el título del compuesto (440 mg, 65%). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{14}BrFN_4O$, 377,2; m/z encontrado, 378,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 22: 4-(3-Bromo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina.

[0247]

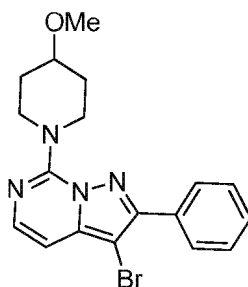


[0248] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{15}BrN_4O$, 359,2; m/z encontrado, 359,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 23: 3-bromo-7-(4-metoxipiperidina-1-ilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0249]

5



10

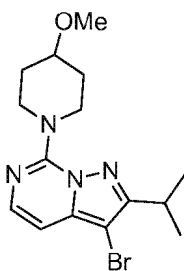
15 **[0250]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 21. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}BrN_4O$, 387,3; m/z encontrado, 388,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 24: 3-bromo-2-isopropilo-7-(4-metoxipiperidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

20 **[0251]**

20

25



30

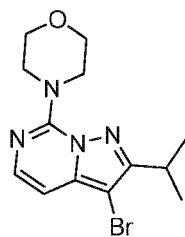
35 **[0252]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}BrN_4O$, 387,3; m/z encontrado, 388,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: 4-(3-bromo-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina.

40 **[0253]**

40

45



50

50 **[0254]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 21. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{21}BrN_4O$, 353,3; m/z encontrado, 354,0 $[M+H]^+$.

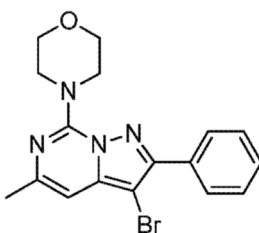
Intermedio 26. 4-(3-Bromo-5-metilo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina.

55

[0255]

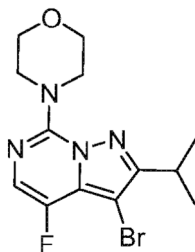
55

60



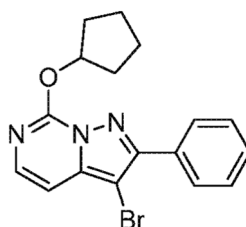
65

65 **[0256]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 21. $[M+H] = 374$.

Intermedio 27: 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina.**[0257]**

Paso A: 4-(3-Bromo-4-fluoro-2-isopropilo-5-metoxi-4,5-dihidropirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. A una solución de 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 25, 440 mg, 1,3 mmol) en metanol (4 mL) Selectfluor® (675 mg, 1,75 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación en el siguiente paso.

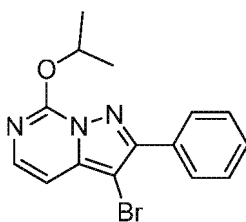
Paso B: 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilo-5-metoxi-4,5-dihidropirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (490 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con NaHCO₃ sat. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, a partir de 32% [25 mM NH₄HCO₃] - 68% [100% MeOH] al 4% [25 mM NH₄HCO₃] - 96% [100% MeOH]) proporcionó el compuesto del título (7 mg, 1,5% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂FN₅O₂, 395,2; m/z encontrado, 395 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ10,46 (br s, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,24-3,11 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Intermedio 28. 3-Bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.**[0258]**

Paso A: 3-Bromo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ol. A una solución de 3-bromo-7-(metilsulfonilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 19, 286 mg, 0,81 mmol) en THF se añadió isopropóxido de sodio (80 mg, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, gradiente 1-10% EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 45%).

Paso B: 3-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina. A una solución de 3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ol (100 mg, 0,34 mmol), ciclopentanol (0,035 mL, 0,38 mmol) y PPh₃ (140 mg, 0,52 mmol) en THF (10 mL) se añadió azodicarboxalato de diisopropilo (0,1 mL, 0,52 mmol) por adición gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc en heptano 0/100 a 5/95) proporcionó el compuesto del título que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

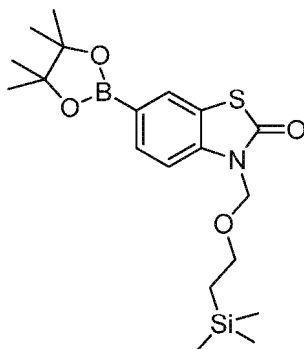
Intermedio 29. 3-Bromo-7-isopropoxi-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina.**[0259]**



[0260] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 28. [M+H] = 333

Intermedio 30: 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

[0261]

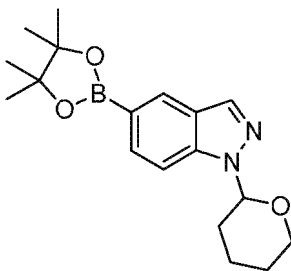


Paso A: 6-Bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona. A una solución enfriada (0°C) de 6-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1,5 g, 6,5 mmol) en THF (15 mL) se le añadió NaH (60% en aceite, 0,31 g, 7,8 mmol). Después de 30 minutos, se añadió (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (1,2 mL, 6,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 hs a 23°C. La reacción se trató con NaHCO₃ sat. y EtOAc y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/heptano 0/100 a 10/90) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (2,1 g, 53% de rendimiento).

Paso B: 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona. A una solución de 6-bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (2,1 g, 5,8 mmol), boronato de bis-pinacol (1,8 g, 7,0 mmol) y KOAc (1,1 g, 11,6 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (480 mg, 0,58 mmol) mientras que N₂ se burbujeó. La mezcla de se agitó durante la noche a 90°C en un tubo sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron salmuera y EtOAc. Las fases se separaron y la orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, DCM en heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el compuesto del título (2,6 g, 60% de rendimiento).

Intermedio 31: 1-(Tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-indazol.

[0262]



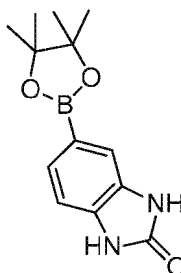
[0263] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 30, Paso B de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol. MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₂₅BN₂O₃, 328,2; m/z encontrado, 329,0 [M+H]⁺.

Intermedio 32: 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzordimidazol-2-ona

[0264]

5

10



15

Paso A: 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzeno-1,2-diamina. Una solución de 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)anilina (4,5 g, 17 mmol) en EtOAc (360 mL) se hidrogenó en un Reactor de hidrogenación de flujo continuo (H-cube®) (cartucho de 1,5%/min, PtO₂ de 70 mm/30 mm, 10%, modo H₂ completo, 1 ciclo). La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente que estaba en el siguiente paso sin purificación adicional.

20

Paso B: 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)benzeno-1,2-diamina (17 mmol) en EtOAc (360 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (3,0 g, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (10,8 g, 63,2%).

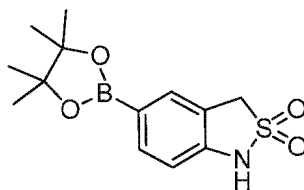
25

Intermedio 33. 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidrobencocisotiazol 2,2-dióxido.

[0265]

30

35



40

[0266] Una suspensión de 5-bromo-1,3-dihidro-bencocisotiazol 2,2-dióxido (318 mg, 1,28 mmol), bis(pinacolato)diborano (391 mg, 1,54 mmol) y acetato de potasio (252 mg, 2,56 mmol) en DMF (2,0 mL) dentro de un vial de microondas de 2 mL se purgó con N₂ a continuación, se trató con PdCl₂(dtbpf) (47 mg, 0,06 mmol) y después la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y la purificación del producto crudo (FCC, SiO₂, EtOAc/hexano gradiente de 0 a 40%) para producir cera blanca (97 mg, 80%).

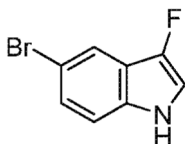
45

Intermedio 34. 5-Bromo-3-fluoro-1H-indol.

[0267]

50

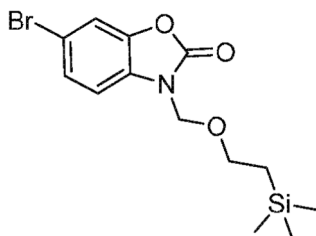
55



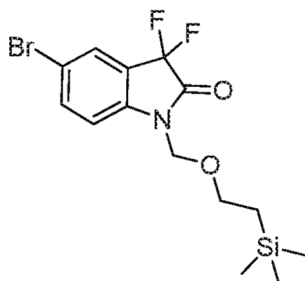
60

[0268] A una solución de 5-bromoindol (500 mg, 2,55 mmol) en CH₃CN (5,0 mL)/piridina (1,5 mL) se añadió Selectfluor® CN (813 mg, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. Al aceite se le añadió DCM (2 mL) y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y la solución de DCM se purificó (FCC, SiO₂, 0-30% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título que se purificó adicionalmente (HPLC preparativa, Agilent 1100 Series XBridge Prep C18 OBD 5 um, condiciones básicas (hidróxido de amonio 20 mM en agua/MeCN)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (84 mg, 15,4%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,99 (t, J = 2,8 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -172,64 a -174,96 (m).

65

Intermedio 35. 6-Bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzof[oxazol-2(3H)-ona.**[0269]**

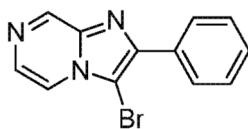
[0270] A una solución de 6-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (250 mg, 1,17 mmol) en DMF anhidro (2 mL) a 0°C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral, 51,4 mg, 1,29 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Luego, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (0,269 mL, 1,52 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 23°C, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 30% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (383 mg, 95,3%).

Intermedio 36. 5-Bromo-3,3-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)indolina-2-ona.**[0271]**

Paso A: 5-Bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona. A una solución de 5-bromoindolina-2,3-diona (1,0 g, 4,42 mmol) en DCM (40 mL) se añadió DAST (1,83 mL, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió MeOH (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró, se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 50% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (0,84 g, 77%). MS (ESI): masa calculada para C₈H₄BrF₂NO, 246,9; m/z encontrado, 247,9,0 [M+H].

Paso B: 5-bromo-3,3-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)indolina-2-ona. A la solución de 5-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona (480 mg, 1,94 mmol) en DMF anhidro (2 mL) a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 85,1 mg, 2,13 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se trató con (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (0,446 mL, 2,52 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 23°C, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 30% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido (470 mg, 64,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 0,99 - 0,84 (m, 2H), 0,10 - 0,00 (m, 9H).

Intermedio 37. 3-Bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina.**[0272]**

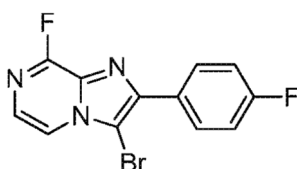


Paso A: 2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 8-cloro-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina (3,00 g, 10,5 mmol) en THF(10,0 mL) se añadió ácido fórmico (0,633 mL, 15,7 mmol), Et₃N (4,36 mL, 31,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (604 mg, 0,522 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 100% EtOAc: DCM) proporcionó el compuesto del título (0,84 g, 41%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₉N₃, 195,2; m/z encontrado, 196,1 [M+H]⁺.

Paso B: 3-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina (925 mg, 0,474 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió NBS (1,01 g, 0,569 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se suspendió en MeOH. El precipitado resultante se filtró y se secó por succión y luego al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,12 g, 89,2%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₈BrN₃, 273,0; m/z encontrado, 274,0 [M+H].

Intermedio 38. 3-Bromo-8-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina.

[0273]

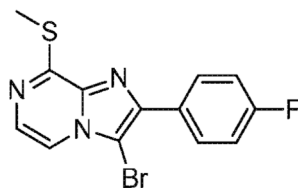


Paso A: 8-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]piridina (250 mg, 1,01 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se le añadió KF (176 mg, 3,03 mmol) y 18-Corona-6 (26,7 mg, 0,101 mmol). La mezcla resultante se calentó por microondas a 150°C durante 2h, luego se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los combinados orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 40% EtOAc/Hexano) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 42,8%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₇F₂N₃, 231,2; m/z encontrado, 232,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04-7,93 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,22 a 7,10 (m, 2H).

Paso B 3-Bromo-8-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 8-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (145 mg, 0,627 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se le añadió NBS (167 mg, 0,941 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 30% EtOAc/Hexano) proporcionó el compuesto del título (220 mg, 99,7%) MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₆BrF₂N₃, 309,0 m/z encontrado, 309,8 [M+H].

Intermedio 39. 3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina.

[0274]



[0275] A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47, 5,10 g, 13,6 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C se añadió tiometóxido de sodio (1,39 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,96 g, 93,9%). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₉BrFN₃S, 337,0 m/z encontrado, 338,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 a 8,2 (m, 2H), 7,96 - 7,70 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

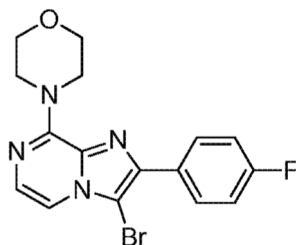
Intermedio 40: 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina.

[0276]

5

10

15



[0277] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Pasos A-D. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}FN_6O_3$, 377,2 m/z encontrado, 377,1 [M+H].

20

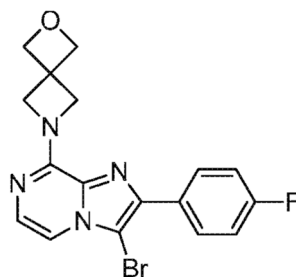
Intermedio 41: 6-(3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano.

[0278]

25

30

35



[0279] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio 40.

Intermedio 42: 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina.

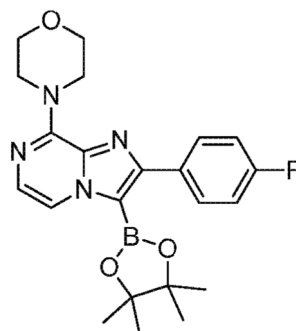
40

[0280]

45

50

55



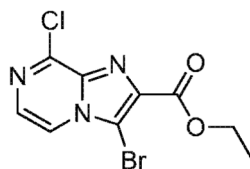
[0281] A una solución de 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Intermedio 40, 1,68 g, 4,45 mmol) en THFanhidro (50 mL) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (1,85 mL, 8,90 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 5,6 mL, 8,9 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -72°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h después de que se completara la adición. La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 40% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (980 mg, 51,8%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,41 - 4,14 (m, 4H), 4,05 - 3,75 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

65

Intermedio 43: Etilo 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato

[0282]

5



10

15

Paso A: Etilo 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. A una solución de 2-amino-3-cloropirazina (3,5 g, 27,0 mmol) en dimetoxietano (84 mL) se le añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (4,1 mL, 32,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La reacción se enfrió a 0°C, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter, luego se suspendió en EtOH y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 38% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

20

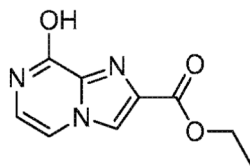
Paso B: Etilo 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. A una solución de 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (8,6 g, 38,1 mmol) en DCM (146 mL) a 0°C se añadió NBS (7,5 g, 41,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ sat. aq. y la capa orgánica se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11,6 g, 74%). MS (ESI): masa calculada para C₉H₇BrClN₃O₂, 302,5; m/z encontrado, 303,0 [M+H]⁺.

25

Intermedio 44: Etilo 8-hidroxiimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato.

[0283]

30



35

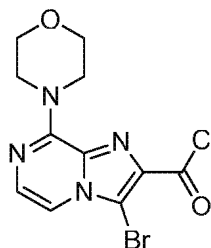
[0284] Se agitó una solución de 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (Intermedio 43, producto del Paso A., 20 g, 89 mmol) en EtOH (367 mL) a 90°C durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g, 46%). MS (ESI): masa calculada para C₉H₉N₃O₃ 207,1; m/z encontrado, 208 [M+H]⁺.

40

Intermedio 45. 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-cloruro de carbonilo.

[0285]

45



50

55

Paso A: Etilo 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. A una solución enfriada (C°) de etilo 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato (Intermedio 43, 11,5 g, 37,8 mmol) en CH₃CN (50 mL) se añadió morfolina (3,3 mL, 37,8 mmol) y DIPEA (6,6 mL, 37,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 23°C durante 64 h. Se añadió NH₄Cl sat. aq. y los extractos orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se agitó en DCM (20 mL) y DIPE (60 mL). La suspensión se enfrió a 0°C, se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13,4 g, 84%).

60

Paso B: 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico. A una solución de 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (3 g, 8,5 mmol) en THF(40 mL) y MeOH (10 mL) se le añadió LiOH (607 mg, 25,3 mmol) en agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 h . La

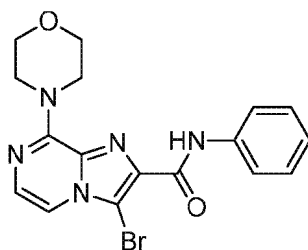
65

mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trató con solución acuosa de 1N HCl. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con agua, EtOAc y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 76%).

Paso C: 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-cloruro de carbonilo. A una solución enfriada (0°C) de 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico (1,2 g, 3,7 mmol) en DCM (12 mL) y DMF (0,36 mL) a cloruro de tionilo añadido (0,4 mL, 5,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 23°C y se concentró a presión reducida. La trituración en Et₂O proporcionó el compuesto del título, que se usó en bruto sin más purificación (0,95 g, 75%).

Intermedio 46: 3-Bromo-8-morfolino-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

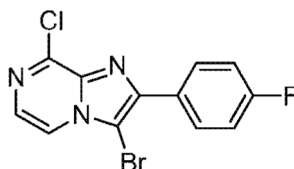
[0286]



[0287] A una solución agitada de cloruro de 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonilo (Intermedio 45, 400 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 1,7 mmol) en DCM (4 mL) se añadió anilina (0,14 mL, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (362 mg, 78%).

Intermedio 47: 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina.

[0288]

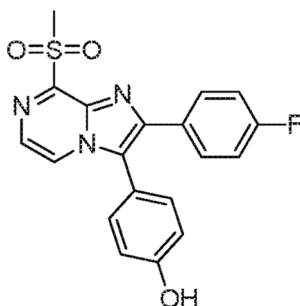


Paso A: 8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. Una suspensión de 2-amino-3-cloropirazina (10,0 g, 77,2 mmol) y 2-cloro-4'-fluoroacetofenona (13,5 g, 77,2 mmol) en propionitrilo (30 mL) se calentó a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se añadió dietilanilina (12,3 mL, 77,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (12,0 g, 80% puro, 50%) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₇ClFN₃, 247,0 m/z encontrado, 247,9 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H).

Paso B: 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una suspensión de 8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (7,34 g, 70% puro, 2,07 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C se añadió *n*-bromosuccinimida (5,54 g, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 h. La solución de reacción se concentró y al residuo bruto se añadió MeOH (75 mL). La mezcla resultante se enfrió a -5°C y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con MeOH frío y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (4,70 g, 69,4%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₆BrClFN₃, 324,9 m/z encontrado, 325,8 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 - 8,11 (m, 2H), 8,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 8,4 Hz, 2H).

Intermedio 48: 4-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol.

[0289]



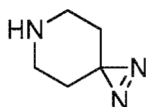
Paso A: 3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47) en DMF (50 mL) a 0°C se añadió con tiometóxido de sodio (1,39 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,96 g, 93,9%). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₉BrFN₃S, 337,0 m/z encontrado, 338,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 a 8,2 (m, 2H), 7,96 - 7,70 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

Paso B: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina (2,25 g, 6,65 mmol) en DCM (30 mL) se añadió mCPBA (4,59 g, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) y extraído con DCM (3x50 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 40% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título (1,67 g, 67,7%). MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₉BrFN₃O₂S, 369,0 m/z encontrado, 370,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 a 8,19 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H).

Paso C: 4-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol. A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina (600 mg, 1,62 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenol (446 mg, 2,03 mmol), fosfato de potasio tribásico (860 mg, 4,05 mmol), 1,4-dioxano (8,0 mL), agua (2,0 mL) PdCl₂(dtbpf) (211 mg, 0,324 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 90°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL, pH ajustado ~1 por adición de 1N HCl) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 50% EtOAc:DCM) proporcionó el compuesto del título (272 mg, 43,7%). MS (ESI): calculado en masa para C₁₉H₁₄FN₃O₃S, 369,0 m/z encontrado, 383,1 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).

Intermedio 49. 1,2,6-Triazaspiro[2,5]oct-1-eno.

[0290]

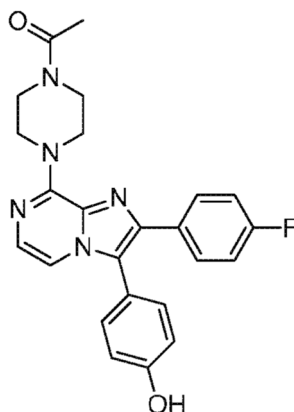


Paso A: terc-Butilo 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-eno-6-carboxilato. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en Kambe, Tohru; Correia, Bruno E.; Niphakis, Micah J.; Cravatt, Benjamin F., Journal of the American Chemical Society (2014), 136 (30), 10777-1 0782).

Paso B: 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-eno. A una solución de *terc*-butilo-1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-eno-6-carboxilato (0,53 g, 2,51 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 mL cubierto de aluminio para bloquear la luz en ácido fórmico (4 mL) se añadió 6,0 N HCl (0,84 mL). Después de 1 h, la reacción se diluyó con MeOH (75 mL) y se evaporó. El proceso de reacción se repitió 4 veces. El sólido bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para C₅H₉N₃, 111,1; m/z encontrado, 112,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1:1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona.

[0291]



Paso A: 8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. Una suspensión de 2-amino-3-cloropirazina (10,0 g, 77,2 mmol) y 2-cloro-4'-fluoroacetofenona (13,5 g, 77,2 mmol) en propionitrilo (30 mL) se calentó a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se añadió dietilamina (12,3 mL, 77,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (12,0 g, 80% puro, 50%) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₇ClFN₃, 247,0 m/z encontrado, 247,9 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H).

Paso B: 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una suspensión de 8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (7,34 g, 70% puro, 2,07 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (5,54 g, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 h. La solución de reacción se concentró y al residuo bruto se añadió MeOH (75 mL). La mezcla resultante se enfrió a -5°C y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con MeOH frío y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (4,70 g, 69,4%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₆BrClFN₃, 324,9 m/z encontrado, 325,8 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 a 8,11 (m, 2H), 8,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 8,4 Hz, 2H).

Paso C: *tert*-Butilo 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato. Una suspensión de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (250 mg, 0,766 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se trató con 1-Boc-piperizina (285 mg, 1,53 mmol) y trietilamina (127 mL, 0,919 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 80°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a -5°C. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo frío y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (250 mg, 68,6%). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃BrFN₅O₂, 475,1 m/z encontrado, 476,1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 a 8,4 (m, 2H), 7,56 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,67 - 3,55 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Paso D: *tert*-Butilo 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato. Una suspensión de *tert*-butilo 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato (52,0 mg, 0,109 mmol), (4-hidroxifenilo)ácido borónico (18,1 mg, 0,131 mmol) en dioxano (1,0 mL) y 1M Na₂CO₃ (1,0 mL) dentro de un vial 2 mL microondas se trató con Pd(PPh₃)₄ (12,6 mg, 0,0109 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 110°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5,0 mL), se extrajo con DCM (3 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo reducida presión. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/Hexano del 0 al 40%) proporcionó al compuesto del título un sólido (58 mg, 84%). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₈FN₅O₃, 489,2 m/z encontrado, 490,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 4H), 7,08 - 6,88 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,72 - 3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Paso E: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina. Una solución de *tert*-butilo 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato (58 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,0 mL) y TFA (78 mL, 1,0 mmol) se agitó durante 5 h. Luego, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 77%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₀FN₅O, 389,2 m/z encontrado, 390,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69-7,58 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,26 hasta 7,21 (m, 2H), 7,03-6,89 (m, 4H), 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,13 (t, J = 5,0 Hz, 4H).

Paso F: Acetato de 4-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenilo. Se trató una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina (20 mg, 0,036 mmol) en DCM (1,0 mL) con Ac₂O (5,1 mL, 0,054 mmol) y Et₃N (15 µL, 0,11 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). La capa de DCM se concentró para dar el compuesto del título que se usó en bruto en el siguiente paso sin purificación adicional.

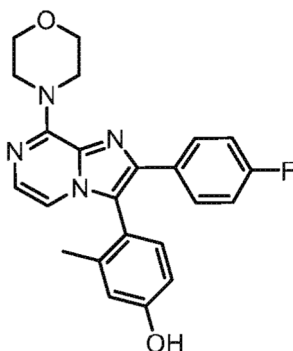
Paso G: 1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona. Una mezcla de acetato de 4-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenilo (17,0 mg, 0,0359 mmol) en THF (1,0 mL) se trató con NaOH 3,0 N (0,10 mL, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción

se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se ajustó el pH ~6 mediante la adición de 1N HCl. A continuación, la acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido (11,0 mg, 71,0% en dos pasos). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₂FN₅O₂, 431,1 m/z encontrado, 432,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ d 9,95 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,28 (d, J = 68,3 Hz, 4H), 3,63 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 2,07 (s, 3H).

[0292] El Ejemplo 2-Ejemplo 86 se preparó de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 2: 4-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3-metilfenol.

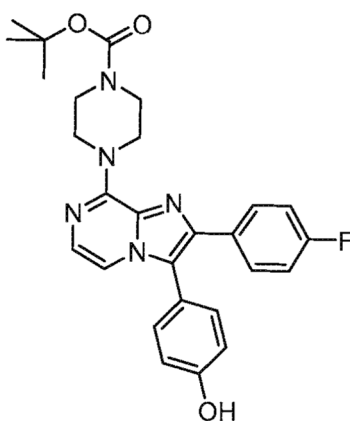
[0293]



[0294] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₁FN₄O₂, 404,2; m/z encontrado, 405,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,57 (m, 2H), 7,31 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,38 (td, J = 4,5, 2,9 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 3: *terc-butilo* 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato.

[0295]



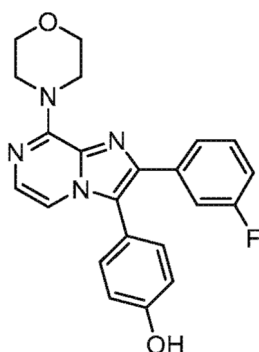
[0296] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₈FN₅O₃, 489,2; m/z encontrado, 490,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,08-6,88 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,72-3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 4: 4-[2-(3-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0297]

5

10



15

[0298] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$, 390,1; m/z encontrado, 391,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,25 hasta 7,18 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,94 (td, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

20

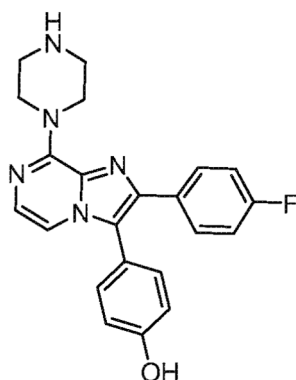
Ejemplo 5: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-piperazina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0299]

25

30

35



40

[0300] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}FN_5O$, 389,2; m/z encontrado, 390,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,58 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,26 hasta 7,21 (m, 2H), 7,03-6,89 (m, 4H), 4,37 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,13 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H).

45

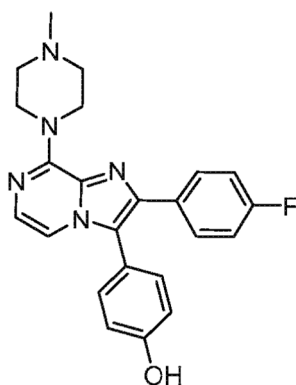
Ejemplo 6: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilpiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0301]

50

55

60



65

[0302] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}FN_5O$, 403,2; m/z encontrado, 404,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,55 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 5,1, 2,2$ Hz, 4H), 7,07-6,86 (m, 4H), 4,37 (s, 4H), 2,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,38 (dd, $J = 5,5, 2,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 7: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

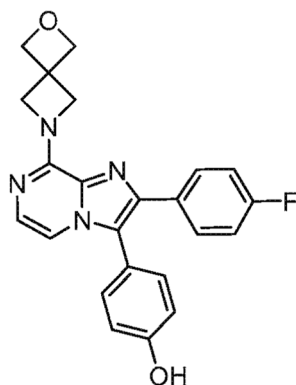
[0303]

5

10

15

20



[0304] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}FN_4O_2$, 402,1; m/z encontrado, 403,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 5,6$ Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,18 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,78 (s, 4H), 4,60 (s, 4H).

25

Ejemplo 8: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

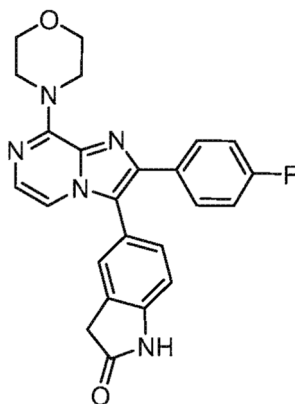
[0305]

30

35

40

45



[0306] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,26 a 7,22 (m, 4H), 7,04 (dd, $J = 7,8, 0,7$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,62 (s, 2H).

50

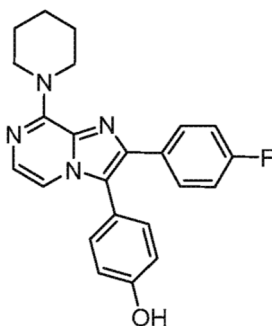
Ejemplo 9: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0307]

55

60

65



[0308] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}FN_4O$, 388,2; m/z encontrado, 389,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,08-6,89 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 1,76 (s, 6H).

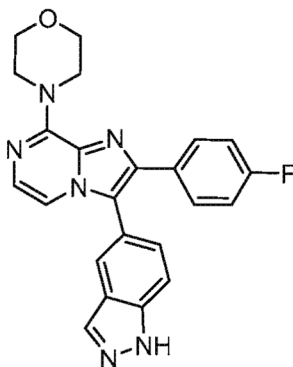
5 Ejemplo 10: 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina.

[0309]

10

15

20



25 **[0310]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}FN_6O$, 414,2; m/z encontrado, 415,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,25 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,93 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

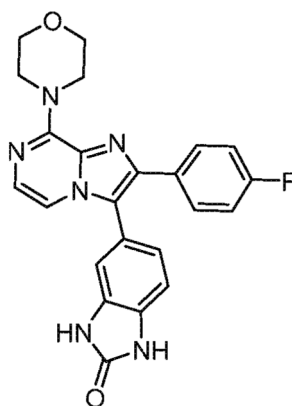
30 Ejemplo 11: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0311]

35

40

45



50 **[0312]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}FN_6O_2$, 430,2; m/z encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,86 (d, $J = 47,3$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,35 (q, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,22-7,09 (m, 3H), 7,06-6,88 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,79 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

55 Ejemplo 12: 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

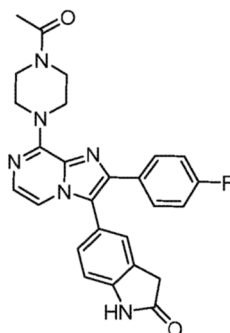
[0313]

60

65

5

10



15

[0314] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}FN_6O_2$, 470,2; m/z encontrado, 471,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 3H), 7,08-6,94 (m, 3H), 4,38 (dt, $J = 42,7, 5,2$ Hz, 4H), 3,76 (dt, $J = 59,4,5,2$ Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

20

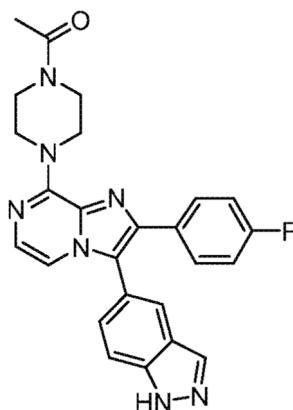
Ejemplo 13: 1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona.

[0315]

25

30

35



40

[0316] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}FN_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,40 (dt, $J = 44,5,5,3$ Hz, 4H), 3,97-3,62 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

45

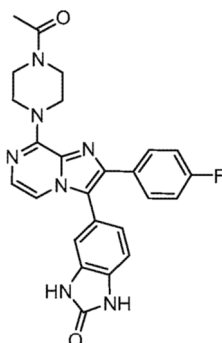
Ejemplo 14: 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0317]

50

55

60



65

[0318] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_7O_2$, 471,2; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,92 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,35 (q, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,23-7,09 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 67,8$ Hz, 4H), 3,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,08 (s, 3H).

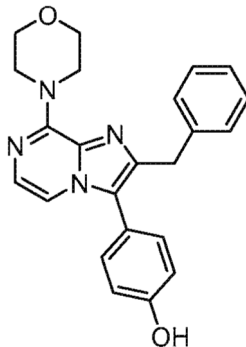
Ejemplo 15: 4-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol.

[0319]

5

10

15



20

[0320] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_2$, 386,2; m/z encontrado, 387,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,25 a 7,13 (m, 7H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

Ejemplo 16: 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina.

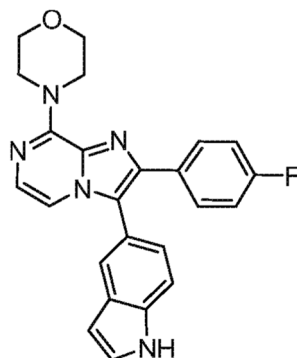
25

[0321]

30

35

40



45

[0322] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O$, 413,2; m/z encontrado, 414,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,54 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 3,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63 (ddd, $J = 3,1,2,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,93 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

Ejemplo 17: 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

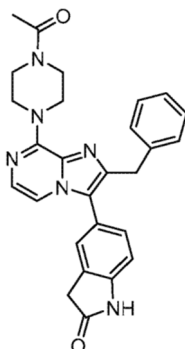
50

[0323]

55

60

65



[0324] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para

$C_{27}H_{23}N_3O_2$, 466,2; m/z encontrado, 467,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,26 a 7,15 (m, 7H), 7,01 (dd, $J = 8,0, 0,6$ Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,27 (dd, $J = 6,2, 4,2$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,65 (dd, $J = 6,2, 4,1$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

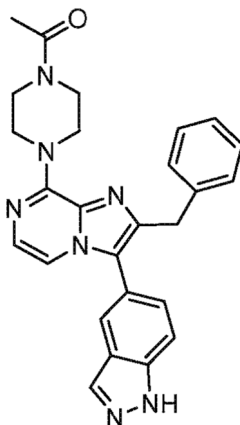
5 Ejemplo 18: 1-[4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona.

[0325]

10

15

20



25

[0326] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,2; m/z encontrado, 452,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,59 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,63 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 5H), 4,45-4,23 (m, 4H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,90-3,58 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

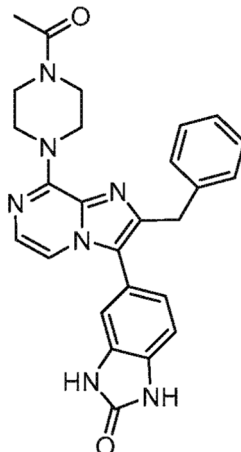
30

[0327]

35

40

45



50

[0328] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_2$, 467,2; m/z encontrado, 468,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, $J = 32,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 6H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,30 (dt, $J = 35,1, 5,0$ Hz, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,72 (dt, $J = 63,2, 5,2$ Hz, 4H), 2,17 (s, 3H).

55 Ejemplo 20: 5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0329]

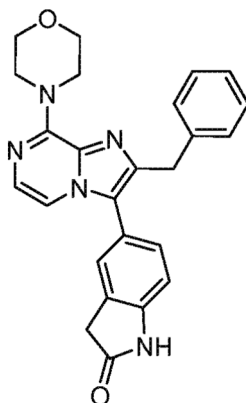
60

65

5

10

15



20

[0330] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z encontrado, 426,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 7,25-7,11 (m, 6H), 7,01-6,92 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,58 (s, 2H).

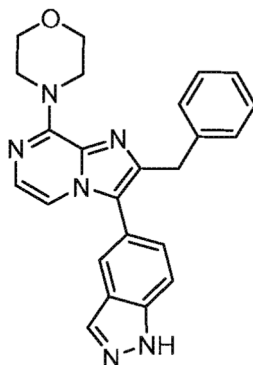
Ejemplo 21: 4-(2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina

25

[0331]

30

35



40

[0332] El compuesto del título se preparó de una manera análogo al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O$, 410,2; m/z encontrado, 411,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,23 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,25-7,12 (m, 5H), 4,31 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,02-3,77 (m, 4H).

45

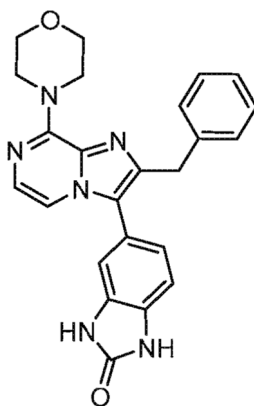
Ejemplo 22: 5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0333]

50

55

60



65

[0334] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_3O_2$ 426,2; m/z encontrado 427,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (m,

1H), 7,26 a 7,11 (m, 6H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 1,6, 0,6$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,43 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 1,98 (s, 1H).

Ejemplo 23: 1-[4-[2-bencilo-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona.

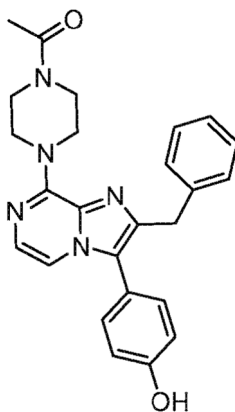
5

[0335]

10

15

20



25

[0336] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_2$, 427,2; m/z encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26 (s, 7H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,30 (dt, $J = 37,4,5,3$ Hz, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (dt, $J = 62,0, 5,3$ Hz, 4H), 2,17 (s, 3H).

30

Ejemplo 24: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

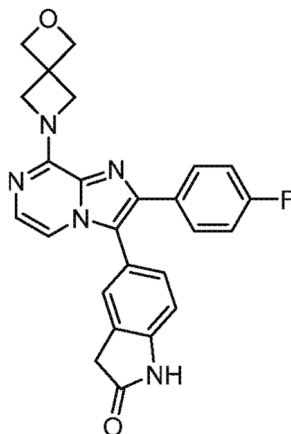
[0337]

35

40

45

50



55

[0338] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}FN_5O_2$, 441,2; m/z encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 3H), 4,92 (s, 4H), 4,74 (s, 4H), 3,61 (s, 2H).

Ejemplo 25: 2-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano

[0339]

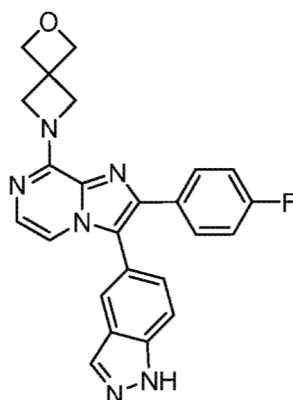
60

65

5

10

15



20

[0340] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}FN_6O$, 426,2; m/z encontrado, 427,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,52 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,93 (s, 4H), 4,76 (s, 4H).

20

Ejemplo 26: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

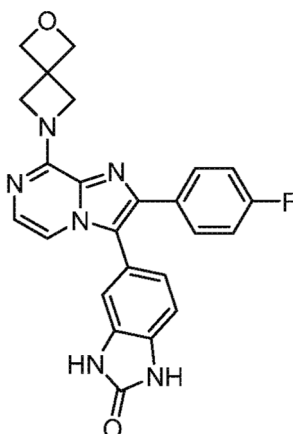
25

[0341]

30

35

40



45

[0342] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}FN_6O_2$, 442,2; m/z encontrado, 443,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 10,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,26 (q, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,79 (s, 4H), 4,61 (s, 4H).

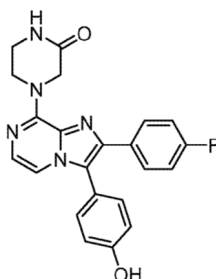
50

Ejemplo 27: 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona.

55

[0343]

60



65

[0344] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): calculado en masa para $C_{22}H_{18}FN_5O_2$, 403,1; m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,6$

Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H).

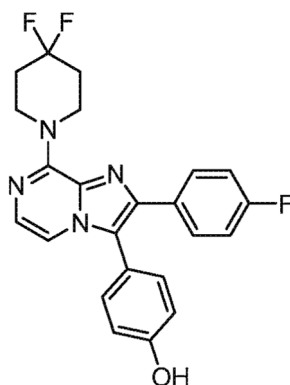
Ejemplo 28: 4-[8-(4,4-difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

5 **[0345]**

10

15

20



[0346] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_3N_4O$, 424,2; m/z encontrado, 425,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 07/31 a 07/26 (m, 4H), 7,05-6,93 (m, 4H), 4,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,15 (dt, $J = 14,0, 7,7$ Hz, 4H).

25

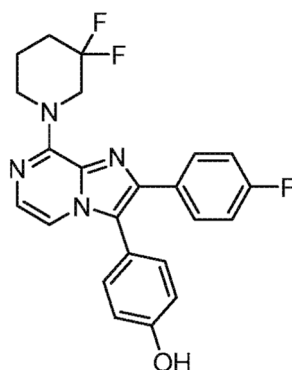
Ejemplo 29: 4-[8-(3,3-difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0347]

30

35

40



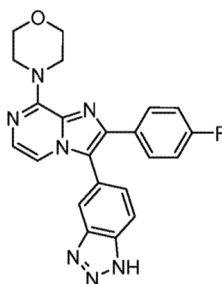
[0348] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_3N_4O$, 424,2; m/z encontrado, 425,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 4H), 4,75 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,15 (td, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H).

50 Ejemplo 30: 4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina.

[0349]

55

60



[0350] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}FN_7O$, 415,2; m/z encontrado, 416,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,12 (s, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H),

65

7,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 4,27 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,80 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H).

Ejemplo 31: 4-[3-(1H-Benzimidazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina.

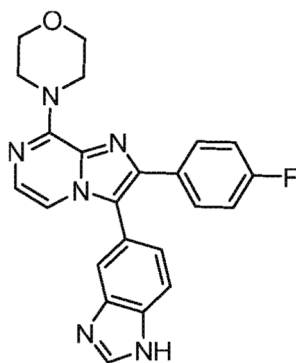
5

[0351]

10

15

20



[0352] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}FN_6O$, 414,2; m/z encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,71 (d, $J = 35,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,77 (s, 0,5H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,64 (s, 0,5H), 7,58 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (td, $J = 8,8, 3,3$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,80 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H).

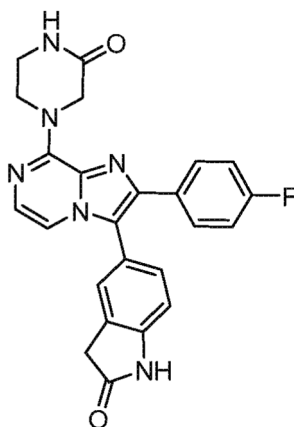
Ejemplo 32: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0353]

35

40

45



[0354] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}FN_6O_2$, 442,2; m/z encontrado, 443,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76-7,52 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,70-3,49 (m, 2H), 3,39 (td, $J = 6,5,5,8, 2,6$ Hz, 2H).

Ejemplo 33: 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona.

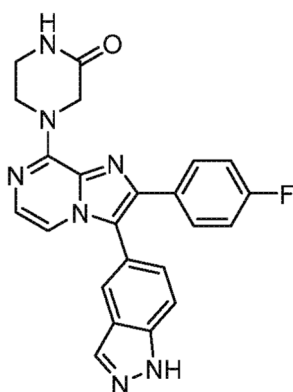
[0355]

60

5

10

15



20

[0356] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_7O$, 427,2; m/z encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,47-7,29 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (s, 2H)

Ejemplo 34: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

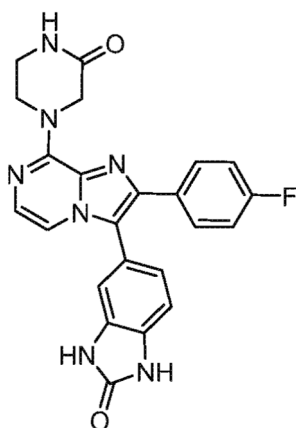
25

[0357]

30

35

40



45

[0358] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_7O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 2H), 7,36 (q, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,23-7,09 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,99-6,87 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 35: 5-[2-(3,4-difluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

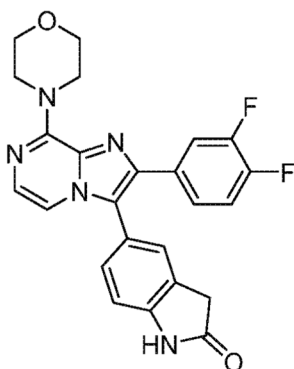
50

[0359]

55

60

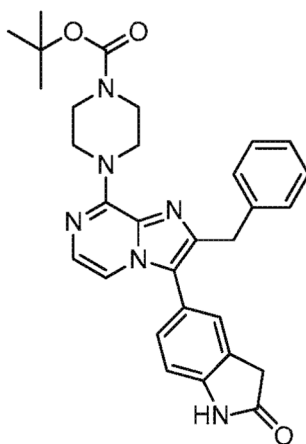
65



[0360] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$, 447,2; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,79 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H).

Ejemplo 36: *tert*-butilo 4-[2-bencilo-3-(2-oxoindolin-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato.

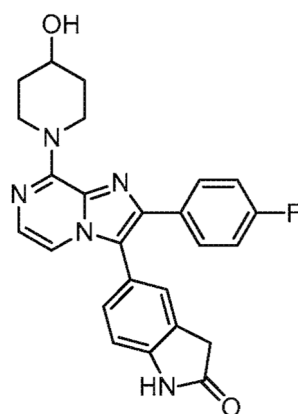
[0361]



[0362] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{33}H_{32}N_3O_3$, 524,3; m/z encontrado, 525,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (d, J = 12,1 Hz, 4H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 37: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0363]



[0364] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 443,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

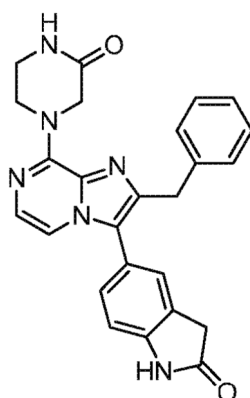
Ejemplo 38: 5-[2-bencilo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0365]

5

10

15



20

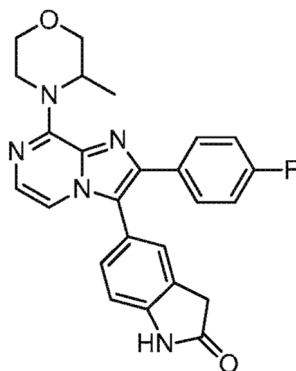
[0366] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_3O_2$, 438,2; m/z encontrado, 439,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (s, 2H).

25

Ejemplo 39: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilmorfolina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

30

35



40

[0368] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 4,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 11,6, 3,4$ Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

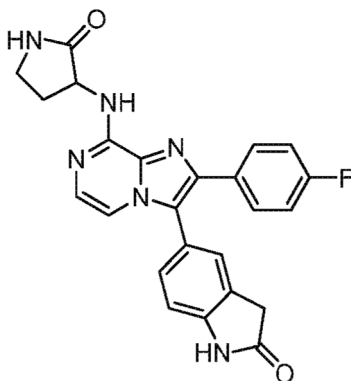
45

Ejemplo 40: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(2-oxipirrolidina-3-ilo)amino]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

50

55

60



65

[0370] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}FN_6O_2$, 442,2; m/z encontrado, 442,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66

(dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 3H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,28 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 41: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

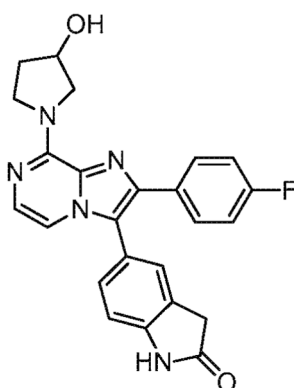
5

[0371]

10

15

20



25

[0372] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,06-6,90 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,50-4,00 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 1H)

30

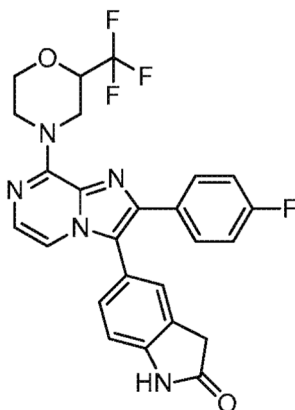
Ejemplo 42: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0373]

35

40

45



50

[0374] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_4N_5O_2$, 497,1; m/z encontrado, 497,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,57-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 3H), 5,56 (dd, $J = 43,3, 13,5$ Hz, 2H), 4,29-4,05 (m, 1H), 3,89 (td, $J = 11,7, 2,7$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,57-3,25 (m, 3H).

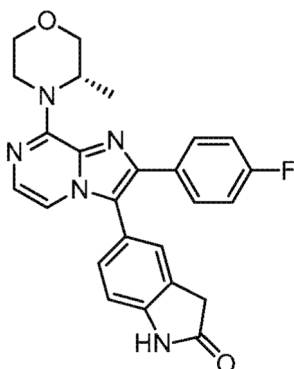
55

Ejemplo 43: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[(3S)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0375]

60

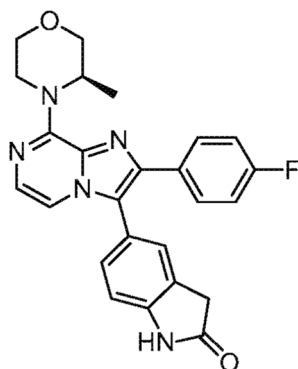
65



[0376] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,14-3,95 (m, 1H), 3,94-3,72 (m, 2H), 3,72-3,53 (m, 6H), 1,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

20 Ejemplo 44: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(3R)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

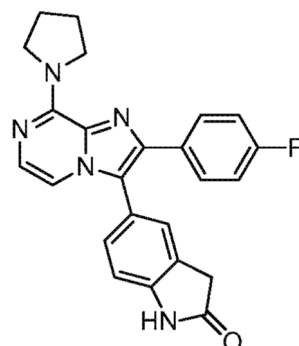
[0377]



40 [0378] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 443,9 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 45: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0379]



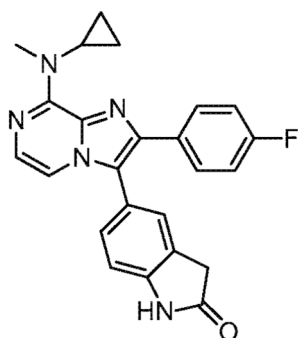
60 [0380] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O$, 413,2; m/z encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,26 (s, 3H), 7,08 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,05-6,93 (m, 3H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,05 (s, 4H).

65 Ejemplo 46: 5-[8-[(Ciclopropilo(metilo)amino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0381]

5

10



15 **[0382]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O$, 413,2; m/z encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,18 (tt, $J = 7,1, 3,9$ Hz, 1H), 1,05-0,90 (m, 2H), 0,83-0,67 (m, 2H).

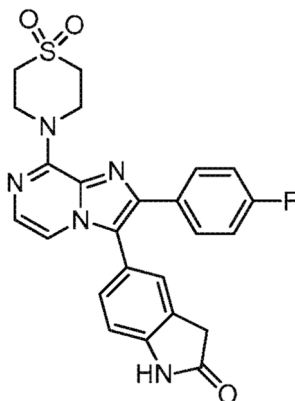
20 Ejemplo 47: 5-[8-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0383]

25

30

35



40 **[0384]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_3S$, 477,1; m/z encontrado, 477,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,54 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,10-6,93 (m, 3H), 4,90 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,21 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H).

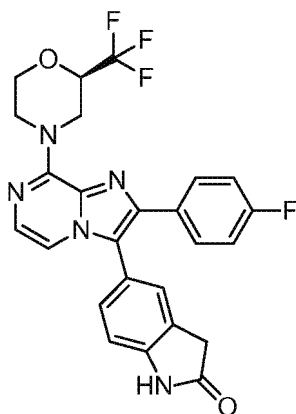
Ejemplo 48: (R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

45 **[0385]**

50

55

60



65 **[0386]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_4N_5O_2$, 497,1; m/z encontrado, 497,9 $[M+H]^+$. Purificado por columna quiral, se desconoce la configuración absoluta.

Ejemplo 49: (S*)-5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

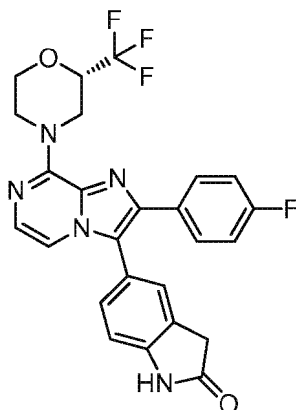
[0387]

5

10

15

20



[0388] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_4N_5O_2$, 497,1; m/z encontrado, 497,9 $[M+H]^+$. Purificado por columna quiral, se desconoce la configuración absoluta

25

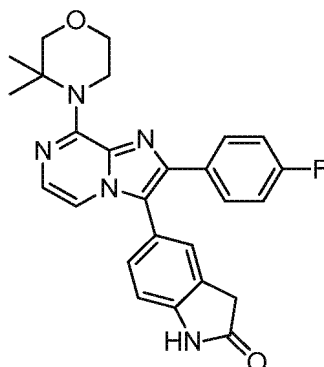
Ejemplo 50: 5-[8-(3,3-dimetilmorfolina-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0389]

30

35

40



[0390] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_5O_2$, 457,2; m/z encontrado, 458,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 0,6$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

45

Ejemplo 51: 5-[8-(dietilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

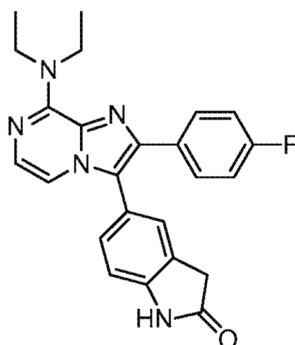
50

[0391]

55

60

65



[0392] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}FN_5O$, 415,2; m/z encontrado, 416,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,09 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,05-6,91 (m, 3H), 4,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H).

5

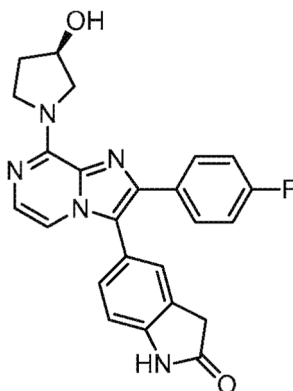
Ejemplo 52: (R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0393]

10

15

20



25

[0394] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. Purificado por columna quiral, se desconoce la configuración absoluta.

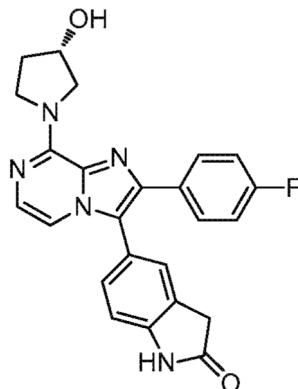
Ejemplo 53: (S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0395]

35

40

45



50

[0396] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 429,9 $[M+H]^+$. Purificado por columna quiral, se desconoce la configuración absoluta.

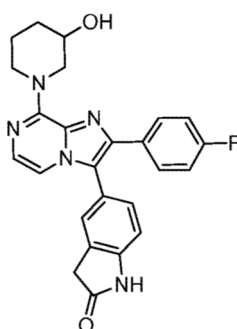
Ejemplo 54: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-hidroxipiperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0397]

55

60

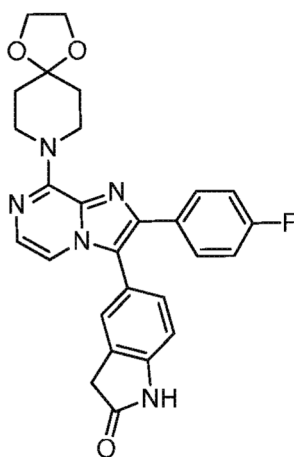
65



[0398] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,17-3,89 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,49 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 55: 5-[8-(1,4-Dioxo-8-azaspiro[4.5]decano-8-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

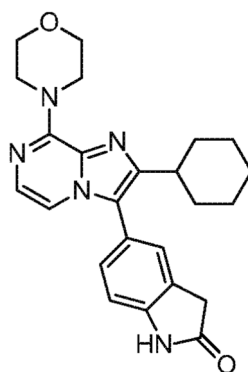
[0399]



[0400] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{24}FN_5O_3$, 485,2; m/z encontrado, 486,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,10 - 6,85 (m, 3H), 4,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 1,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H).

Ejemplo 56: 5-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0401]



[0402] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}N_3O_2$, 417,2; m/z encontrado, 418,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,82 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,78 -2,65 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 10,9$ Hz, 4H), 1,62 (t, $J = 12,4$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 9,2$ Hz, 3H).

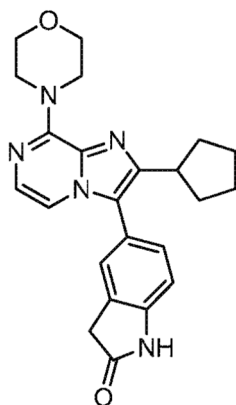
Ejemplo 57: 5-(2-ciclopentilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0403]

5

10

15



20

[0404] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,30 (br s, 4H), 3,85 - 3,76 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,11 (quin, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 2H)

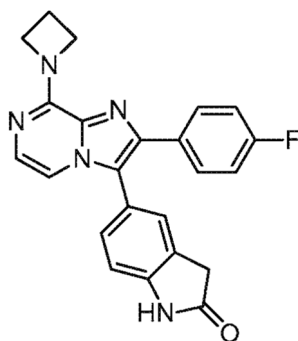
Ejemplo 58: 5-[8-(Acetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

25

[0405]

30

35



40

[0406] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O$, 399,1; m/z encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,62 (s, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,17 (s, 1H).

Ejemplo 59: 5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

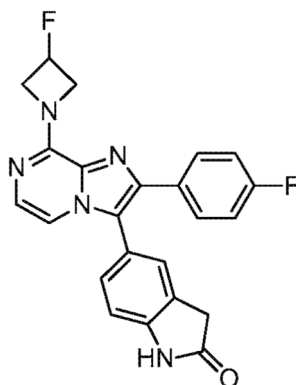
45

[0407]

50

55

60



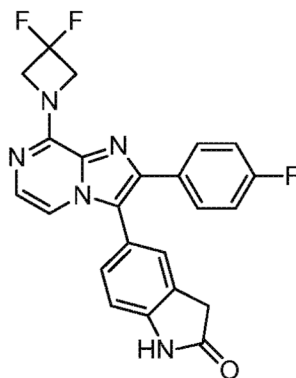
65

[0408] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{17}F_2N_5O$, 417,1; m/z encontrado, 418,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,73-7,59 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),

5,63 (ddd, $J = 60,2, 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).

Ejemplo 60: 5-[8-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

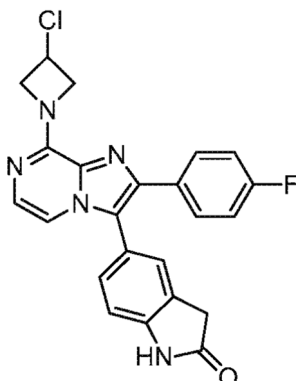
5 **[0409]**



10
15
20 **[0410]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}F_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 12,3$ Hz, 4H), 3,57 (s, 3H).

25 Ejemplo 61: 5-[8-(3-cloroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

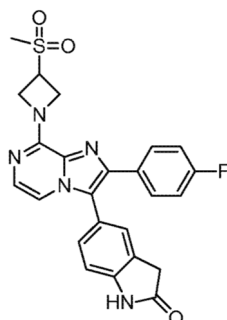
30 **[0411]**



35
40
45 **[0412]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{17}ClFN_5O$, 433,1; m/z encontrado, 434,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,30-4,88 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H).

50 Ejemplo 62: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilsulfonilacetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

55 **[0413]**

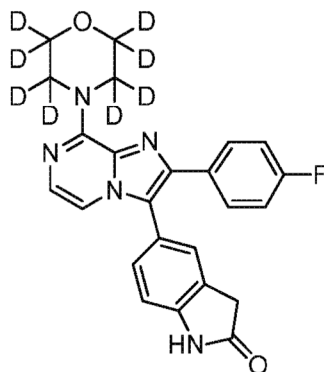


60
65 **[0414]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_3S$, 477,1; m/z encontrado, 478,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H),

7,38 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 59,9$ Hz, 4H), 4,70-4,45 (m, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,17 (s, 3H).

Ejemplo 63: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

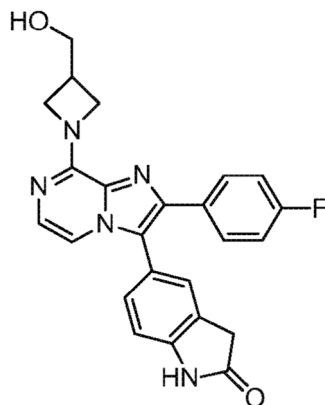
[0415]



[0416] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 437,2; m/z encontrado, 438,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,57 (s, 2H).

Ejemplo 64: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

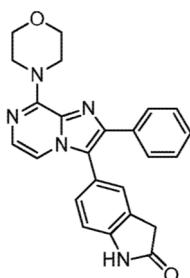
[0417]



[0418] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 65: 5-(8-morfolino-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0419]



[0420] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado, 412,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,34 (s, 4H), 3,83 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,57 (s, 2H).

5

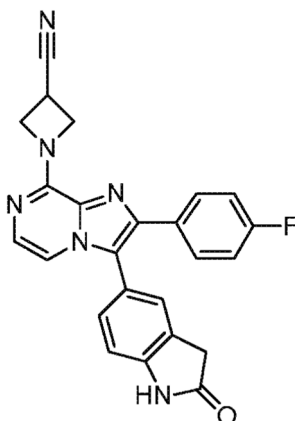
Ejemplo 66: 1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]acetidina-3-carbonitrilo.

[0421]

10

15

20



25

[0422] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}FN_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 60,6$ Hz, 4H), 4,23 -3,95 (m, 1H), 3,58 (s, 2H).

30

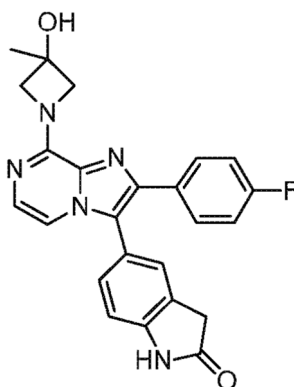
Ejemplo 67: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-3-metilo-acetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0423]

35

40

45



50

[0424] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,45 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 1,53 (s, 3H).

55

Ejemplo 68: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

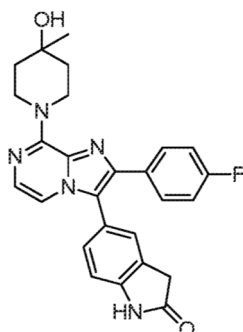
[0425]

60

65

5

10



15 **[0426]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_5O_2$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,20 (s, 3H).

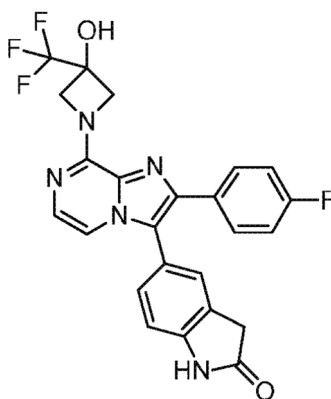
20 Ejemplo 69: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-hidroxi-3-(trifluorometilo)acetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0427]

25

30

35



40

45 **[0428]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}F_4N_5O_2$, 483,1; m/z encontrado, 484,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 99,2$ Hz, 4H), 3,58 (s, 2H).

45

Ejemplo 70: (trans)-5-[8-(3-Fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

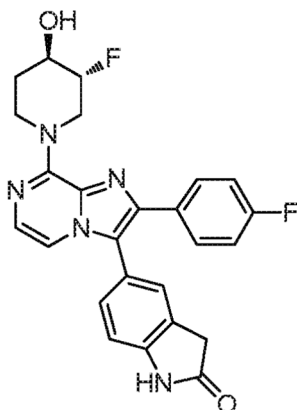
[0429]

50

55

60

65



[0430] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para

$C_{25}H_{21}F_2N_5O_2$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 16,3$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 49,8$ Hz, 3H), 4,16-3,81 (m, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 71: 5-[8-(3,3-difluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

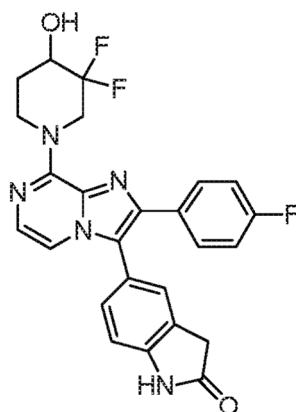
[0431]

10

15

20

25



30

[0432] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}F_3N_5O_2$, 479,2; m/z encontrado, 480,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,71-7,54 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,78-4,31 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 35,7$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,90 (dd, $J = 96,0, 8,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 72: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-metoxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

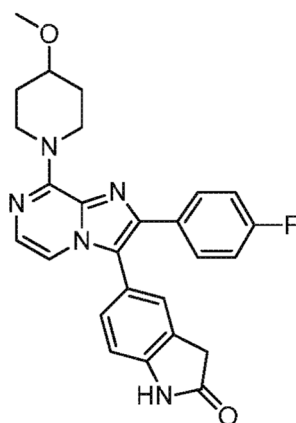
[0433]

35

40

45

50



55

[0434] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_5O_2$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,17-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 73: (cis)-5-[8-(3-Fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0435]

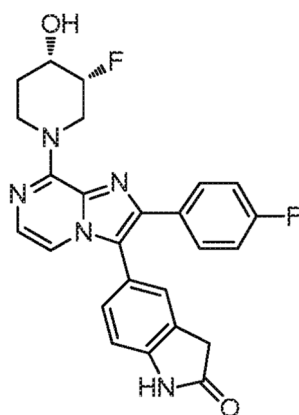
60

65

5

10

15



20

[0436] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}F_2N_5O_2$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 46,9$ Hz, 1H), 4,11-3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 1,87 (q, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 74: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-fluoro-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

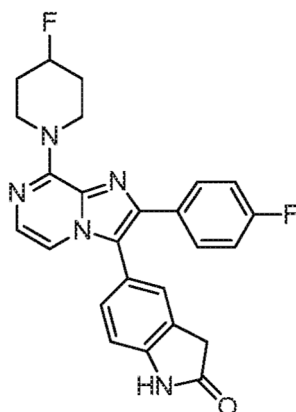
25

[0437]

30

35

40



45

[0438] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}F_2N_5O$, 445,2; m/z encontrado, 446,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,28-4,81 (m, 1H), 4,43 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,31-1,75 (m, 4H).

Ejemplo 75: 5-[8-(4-Fluoro-1-piperidilo)-2-feniloimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

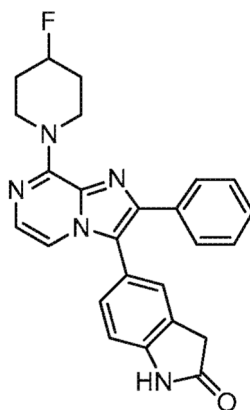
50

[0439]

55

60

65



[0440] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O$, 427,2; m/z encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 3H), 7,50-7,19 (m, 6H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,04 (dt, $J = 48,4, 3,3$ Hz, 1H), 4,47 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,32-1,81 (m, 4H).

5

Ejemplo 76: 5-[8-[4-(fluorometilo)-1-piperidilo]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

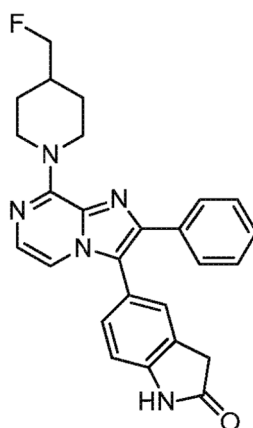
[0441]

10

15

20

25



[0442] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_5O$, 441,2; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 3H), 7,50-7,16 (m, 6H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,35 (dd, $J = 47,5, 5,8$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,98-1,29 (m, 4 H).

30

Ejemplo 77: 5-[8-[4-(2-fluoroetilo)-1-piperidilo]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

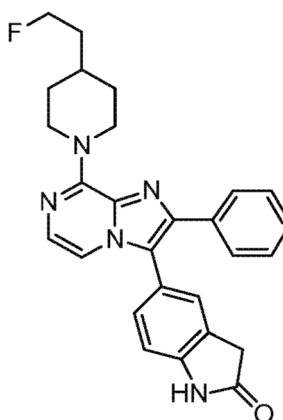
[0443]

35

40

45

50



55

[0444] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{26}FN_5O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 2H), 7,47-7,17 (m, 7H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,56 (dt, $J = 47,5, 6,0$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,95 (d, $J = 13,4$ Hz, 4H), 1,67 (dd, $J = 26,8, 6,2$ Hz, 2H), 1,43 (d, $J = 12,7$ Hz, 3H).

60

Ejemplo 78: 5-[8-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

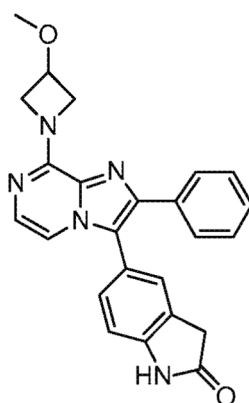
[0445]

65

5

10

15



20

[0446] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado, 412,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 2H), 7,38-7,28 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 79: 5-[8-(6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

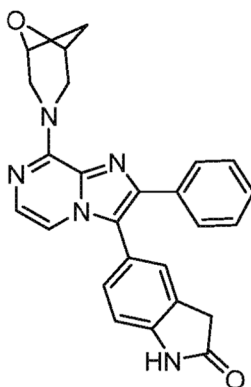
25

[0447]

30

35

40



45

[0448] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}N_5O_2$, 423,2; m/z encontrado, 424,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 2H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,35-1,11 (m, 1H), 1,07 (s, 1H).

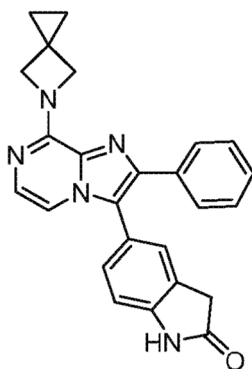
Ejemplo 80: 5-[8-(5-Azaspiro[2,3]hexano-5-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

50

[0449]

55

60



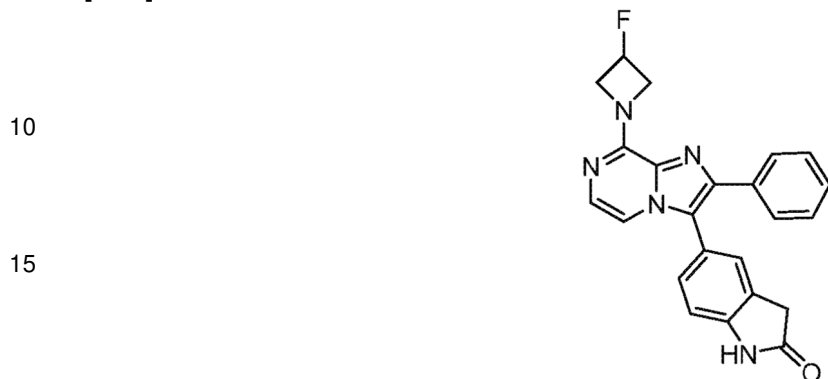
65

[0450] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}N_5O$, 407,2; m/z encontrado, 408,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,75-7,51 (m, 2H),

7,46-7,14 (m, 7H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 0,80 (s, 4H).

Ejemplo 81: 5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

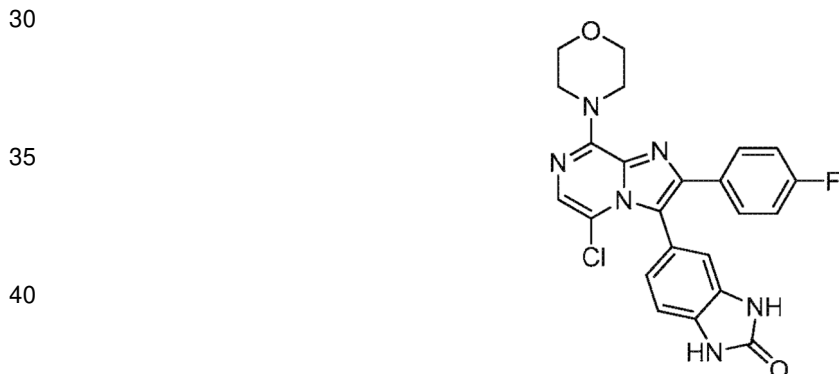
5 **[0451]**



25 **[0452]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O$, 399,1; m/z encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,2$, 1,6 Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,73-5,42 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 124,3$ Hz, 4H), 3,56 (s, 2H)

30 Ejemplo 82: 5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

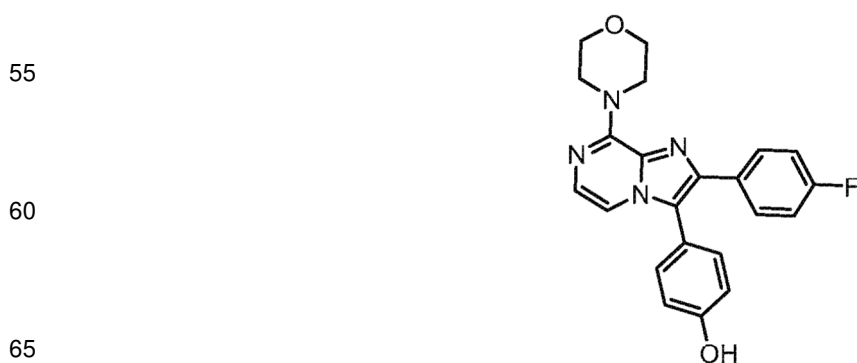
35 **[0453]**



50 **[0454]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}ClFN_6O_2$, 464,11 m/z encontrado, 464,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 -10,73 (dd, $J = 73,3$, 2,0 Hz, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (s, 1H), 4,31 -4,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,86 -3,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

55 Ejemplo 83: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-fenol.

60 **[0455]**



[0456] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClFN_4O_2$, 390,42 m/z encontrado, 391,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,70-7,54 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,27 a 7,20 (m, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 2H), 6,70 - 6,50 (s, 1H), 4,46 -4,26 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,98 -3,87 (m, 2H).

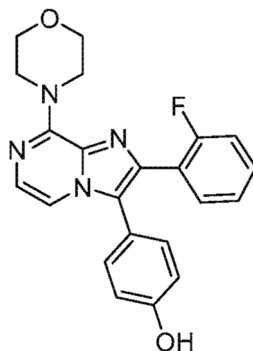
5 Ejemplo 84: 4-[2-(2-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0457]

10

15

20



[0458] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$, 390,4; m/z encontrado, 391,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (td, $J = 7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,16 (td, $J = 7,5$, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 10,4$, 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,33 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

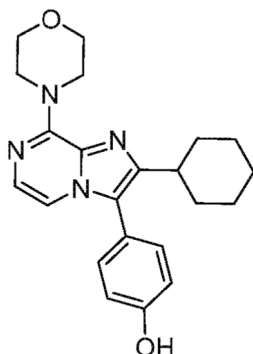
25 Ejemplo 85: 4-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol.

30 **[0459]**

35

40

45



[0460] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_2$, 378,5; m/z encontrado, 379,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 a 7,28 (m, 1H), 7,26 a 7,23 (m, 3H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,69 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,86 -1,63 (m, 6H), 1,29 (s, 4H).

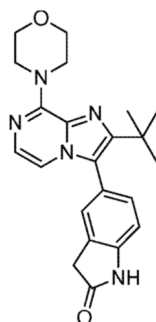
50 Ejemplo 86: 5-(2-*tert*-Butilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0461]

55

60

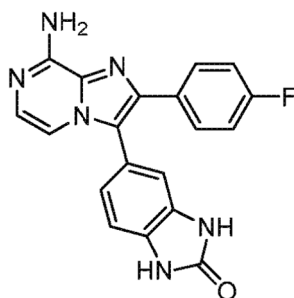
65



[0462] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2$, 391,5; m/z encontrado, 392,2[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ10,65 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,58 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H)

Ejemplo 87: 5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0463]

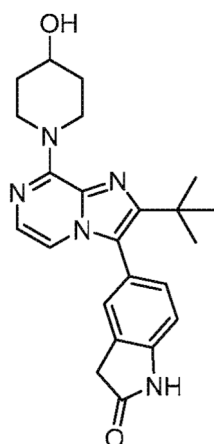


Paso A: 3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina. Una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47; 500 mg, 1,53 mmol) en isopropanol (1 mL) se trató con amoníaco (33% en agua, 16,0 mL, 280 mmol) en un tubo sellado. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (439 mg, 93%). MS (APCI): masa calculada para $C_{12}H_8BrFN_4$, 306,0 m/z encontrado, 306,9 [M + H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ7,16 (br s, 2 H) 7,31-7,45 (m, 3 H) 7,62 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H)

Paso B: 5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona. Una suspensión de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (239,0 mg, 0,778 mmol), éster de pinacol de ácido 2-hidroxibenzimidazol-5-ácido borónico (263 mg, 1,010 mmol) en dioxano/etanol (1:1, 12 mL) y Na₂CO₃ 1 m (3,89 mL) dentro de un vial de microondas de 20 mL se trató con PdCl₂(PPh₃)₂ (27,3 mg, 0,0389 mmol) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (ciclohexilo JohnPhos) (16,4 mg, 0,0467 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó (FCC, SiO₂, 2 a 10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (44 mg, 16%). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{13}FN_6O$, 360,4; m/z encontrado, 361,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ10,89 (s ancho, 1H), 10,77 (br s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 88: 5-[2-terc-butilo-8-(4-hidroxi-1-piperidil)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0464]

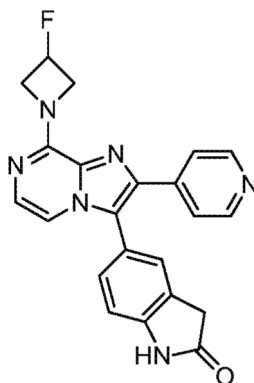


[0465] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 405,5; m/z encontrado, 406,0[M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ10,68 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 1,4, 8,1

Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70 (br s, 2H), 3,98 (br s, 2H), 3,89 (spt, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,61 (br s, 4H), 2,00 -1,92 (m, 2H), 1,65 -1,53 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

Ejemplo 89: 5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0466]

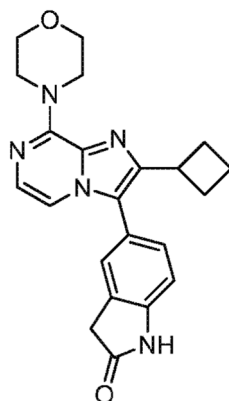


[0467] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 215. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}FN_6O$, 400,4; m/z encontrado, 401,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ10,82 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,79 - 5,52 (m, 1H), 5,15 -4,89 (m, 2H), 4,87 -4,56 (m, 2H), 3,73 (br s, 1H), 3,60 (s, 2H).

[0468] Ejemplo 90-Ejemplo 98 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 90: 5-(2-ciclobutilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0469]

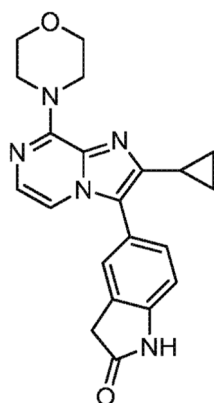


[0470] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389,5; m/z encontrado, 390,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ10,62 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,29 (br s, 4H), 3,87 - 3,76 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H)

Ejemplo 91: 5-(2-ciclopropilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0471]

5



10

15

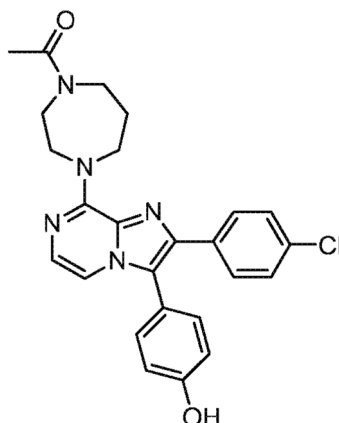
[0472] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_5O_2$, 375,4; m/z encontrado, 376,0[M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ10,65 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,25 (br s, 4H), 3,82 -3,75 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (br s, 1H), 2,04 -1,92 (m, 1H), 0,99 - 0,86 (m, 4H).

20

Ejemplo 92: 1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-1,4-diazepano-1-ilo]etanona.

[0473]

25



30

35

40

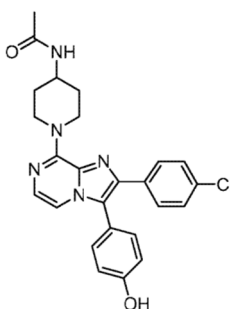
[0474] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$, 461,2; m/z encontrado, 462,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ9,95 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 4,50 -4,13 (m, 4H), 3,78 -3,73 (m, 1H), 3,73 -3,68 (m, 1H), 3,53 -3,47 (m, 1H), 3,47 -3,41 (m, 1H), 2,02 (s, 1,5H), 2,06 -1,96 (m, 1H), 1,92 (s, 1,5H), 1,91 -1,83 (m, 1H).

45

Ejemplo 93: N-[1-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-4-piperidilo]acetamida.

[0475]

55



60

65

[0476] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$, 461,2; m/z encontrado, 462,2[M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ9,97 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 3H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 5,26

(br. D, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,96 -3,86 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,90 -1,84 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,50 -1,39 (m, 2H).

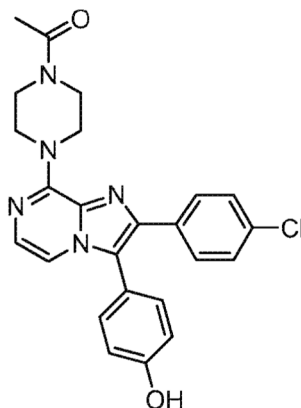
Ejemplo 94: 1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona.

5 **[0477]**

10

15

20



25

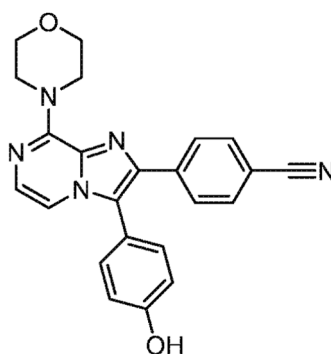
[0478] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}ClN_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,1[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 - 9,74 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,70 -3,57 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 95: 4-[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzocitrilo.

30 **[0479]**

35

40



45

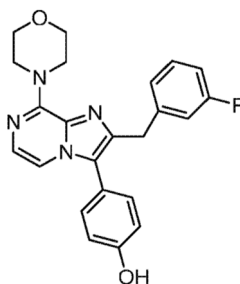
[0480] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}N_5O_2$, 397,2; m/z encontrado, 398,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,74 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,31 a 7,26 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 5,39 (br s, 1H), 4,43 -4,33 (m, 4H), 3,99 -3,89 (m, 4H).

50 Ejemplo 96: 4-[2-[(3-fluorofenilo)metilo] -8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

[0481]

55

60



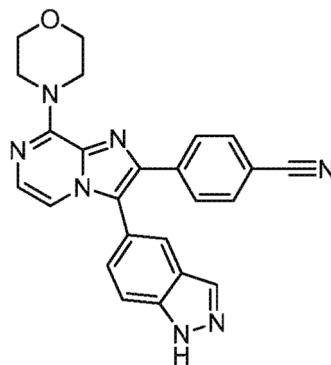
65

[0482] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}FN_4O_2$, 404,2; m/z encontrado, 405,2[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 a 9,54 (m, 1H), 7,48 (d, $J =$

4,6 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,30 hasta 7,21 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 5H), 4,19 -4,12 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 4H).

Ejemplo 97: 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

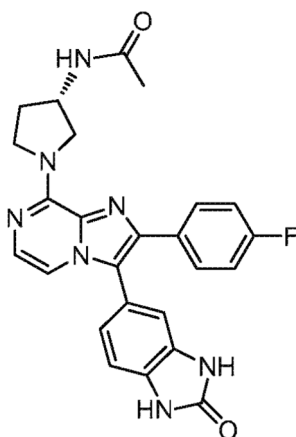
[0483]



[0484] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}N_7O$, 421,2; m/z encontrado, 422,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 5H), 7,41-7,30 (m, 3H), 4,33 -4,22 (m, 4H), 3,89 -3,69 (m, 4H).

Ejemplo 98: N-[(3S)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida.

[0485]

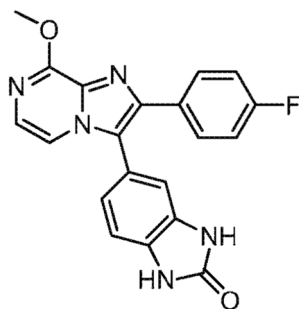


[0486] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_7O_2$, 471,2; m/z encontrado, 472,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (br. s, 2H), 8,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (br s, 4H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,83 (s, 3 H).

Ejemplo 99: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0487]

5



10

[0488] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 192. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{14}FN_5O_2$, 375,1; m/z encontrado, 376,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ10,87 (br s, 2H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

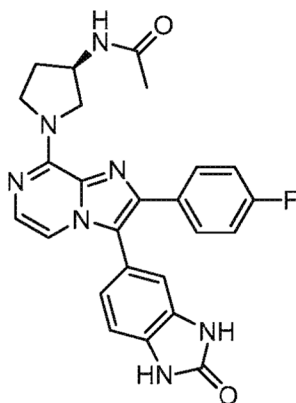
15

Ejemplo 100: N-[(3R)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida.

20

[0489]

25



30

35

[0490] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_7O_2$, 471,2; m/z encontrado, 472,4[M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ10,83 (br s, 2H), 8,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,8, 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,07 (br s, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,84 (s, 3H).

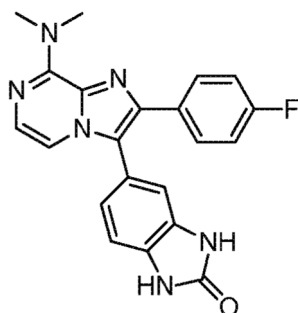
40

45

Ejemplo 101: 5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0491]

50



55

60

[0492] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}FN_6O$, 388,1; m/z encontrado, 389,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ10,84 (br s, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,17 (br. T, J = 9,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 6H).

65

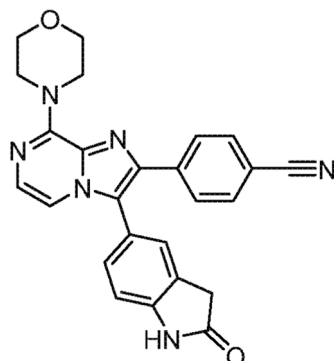
Ejemplo 102: 4-[8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

[0493]

5

10

15



20

[0494] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}N_6O_2$, 436,2; m/z encontrado, 437,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 4H), 3,85 - 3,71 (m, 4H), 3,58 (s, 2H).

25

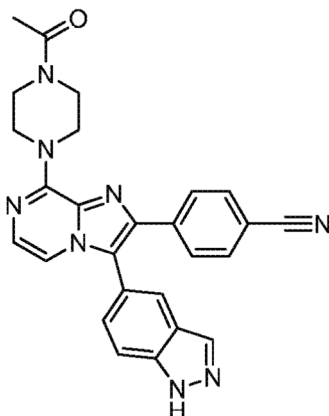
Ejemplo 103: 4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

[0495]

30

35

40



45

[0496] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}N_8O$, 462,2; m/z encontrado, 463,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,67 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (br. d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (br. d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 1,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

50

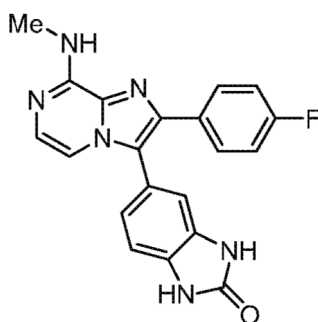
Ejemplo 104: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0497]

55

60

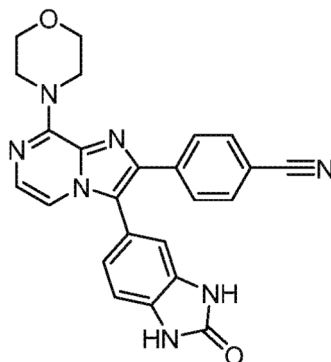
65



[0498] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{15}FN_6O$, 374,1; m/z encontrado, 375,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,85 (br s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,16 (br. t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,98 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 105: 4-[8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

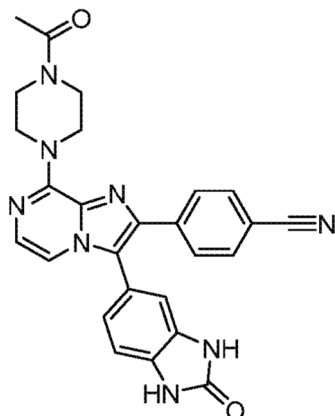
[0499]



[0500] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}N_7O_2$, 437,2; m/z encontrado, 438,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (br s, 1H), 10,81 (br. s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 4H), 3,82 - 3,76 (m, 4H).

Ejemplo 106: 4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

[0501]



[0502] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}N_8O_2$, 478,2; m/z encontrado, 479,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (br s, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,38 - 7,33 (m, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

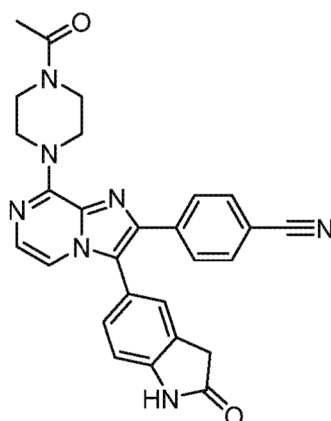
Ejemplo 107: 4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

[0503]

5

10

15



20

[0504] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_2$, 477,2; m/z encontrado, 478,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (br. d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,69 (br. d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,67 (br s, 2H), 4,47 (br s, 2H), 3,98 -3,88 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,21 (s, 3H) (NH CD_3OD).

20

Ejemplo 108: 5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-ilo)imidazo[1.2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido.

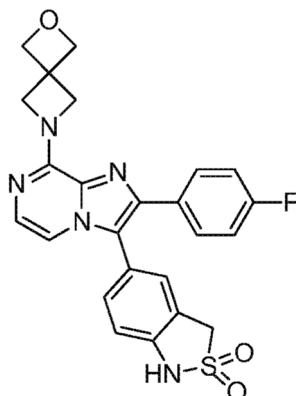
25

[0505]

30

35

40



45

[0506] Una suspensión de 6-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (Intermedio 41, 38 mg, 0,099 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido (Intermedio 33, 35 mg, 0,12 mmol) en dioxano (1,0 mL) y 1 M Na_2CO_3 (1,0 mL) dentro de un 2 mL de vial de microondas se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (5,7 mg, 0,0049 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a $110^\circ C$ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y la purificación de aceite crudo (FCC, SiO_2 , gradiente de MeOH/DCM 0 a 10% con 0,1% de HOAc en DCM) para producir un sólido blanquecino (4,9 mg, 10%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_3S$, 477,1; m/z encontrado, 477,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 3,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 3H), 4,92 (s, 4H), 4,74 (s, 4H), 4,45 (s, 2H).

50

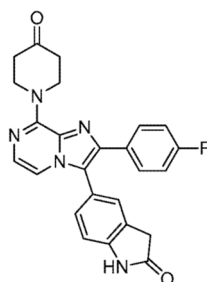
Ejemplo 109: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1.2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

55

[0507]

60

65



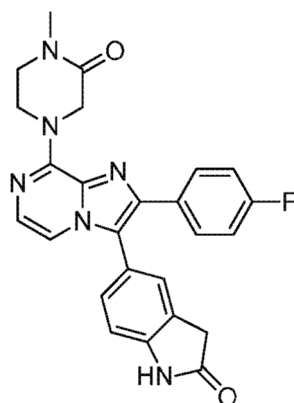
Paso A: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1.

Paso B: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. Una solución de 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (90 mg, 0,19 mmol) en dioxano (2,0 μ L) y HCl 6,0 m (0,5 μ L, 3,0 mmol) se agitó a 55°C durante 1 h. La solución de reacción se diluyó con solución de bicarbonilo de sodio saturado y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, gradiente EtOAc/DCM 0 a 50%) proporcionó el compuesto del título (18,5 mg) como un sólido amarillento.

Paso C: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. Sal de HCl. 5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona se disolvió en DCM (3,0 mL), y se añadió 4,0 N HCl en dioxano (1,2 eq, 12,6 μ L, 0,05 mmol) para hacer la sal de HCl. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido (20 mg, 23%). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₀FN₅O₂, 441,2; m/z encontrado, 442,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,62 (t, J = 6,0 Hz, 4H).

Ejemplo 110: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0508]



Paso A: 4-(3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-2-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1.

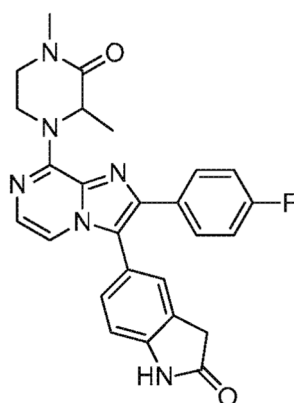
Paso B: 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-1-metilpiperazina-2-ona. A una solución de 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-2-ona (120 mg, 0,31 mmol) en dioxano (2,0 μ L) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 36,9 mg, 0,923 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió yodometano (38,1 μ L, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió DMF (1,0 μ L) y otro lote de yodometano (80 μ L, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 Hadicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 μ L) y se extrajo con EtOAc (3 x 5,0 μ L). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron bajo reducida presión. La purificación (FCC, gradiente de SiO₂ EtOAc/DCM 0 a 40%) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 32%) blanco sólido. MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₅BRFN 5 O, 403,0; m/z encontrado, 403,8 [M +H] . ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H). Esta reacción también generó 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-1,3-dimetilpiperazina-2-ona como un sólido blanco (32 mg, 25%). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₇BRFN 5 O, 417,1; m/z encontrado, 417,9 [M +H] . ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,21 - 8,03 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 1H), 3,29 (ddd, J = 11,6, 3,5, 1,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso C: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)imidazol[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. Una suspensión de 4-(3-bromo-2-fenilimidazol[1,2-a]pirazina-8-ilo)-1-metilpiperazina-2-ona (34 mg, 0,084 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (33 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1,0 mL) y Na₂CO₃ 1M (0,85 mL) dentro de un vial de microondas de 2 mL se trató con Pd(PH₃P)₄ (5,0 mg, 0,0042 mmol) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 110°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/DCM gradiente de 0 a 40%, a continuación, 2 M NH₃ MeOH/DCM 0 a 5%) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (26,9 mg, 70,1%). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₁FN₆O₂, 456,2; m/z encontrado, 456,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,57 (m,

2H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,29 hasta 7,26 (m, 3H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo 111: 5-(8-(2,4-dimetilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

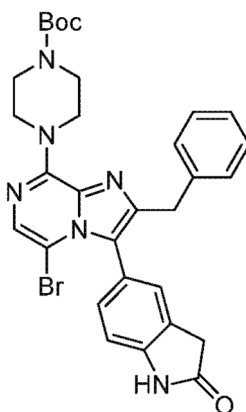
[0509]



[0510] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 110, sustituyendo 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-1,3-dimetilpiperazina-2-ona (subproducto del Ejemplo 110, Paso A) para 4-(3-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-1-metilpiperazina-2-ona Paso B. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}FN_6O_2$, 470,2; m/z encontrado, 470,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,88-3,55 (m, 4H), 3,32 (ddd, $J = 11,8, 3,6, 1,7$ Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 112: *tert*-butilo 4-(2-bencilo-5-bromo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato.

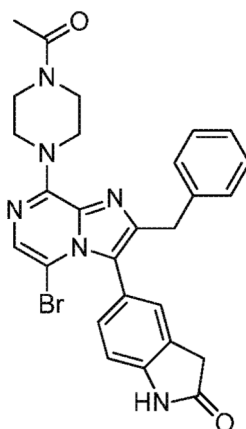
[0511]



[0512] A una solución de *tert*-butilo 4-[2-bencilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato (Ejemplo 36, 133 mg, 0,177 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió NBS (31,6 mg, 0,177 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 EtOAc/hexano gradiente de 0 a 40%) proporcionó el compuesto del título (66 mg, 62%). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{31}BrN_6O_3$, 602,2; m/z encontrado, 602,8 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,13 a 7,8 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,72 - 3,42 (m, 6H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 113: 5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0513]

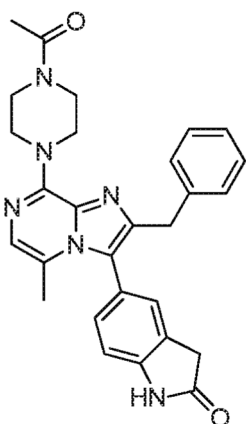


Paso A: 5-(2-bencilo-5-bromo-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. A una solución de *tert*-butilo 4-(2-bencilo-5-bromo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato (Ejemplo 112, 60 mg, 0,10 mmol) en DCM (2,0 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B: 5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. A una solución de 5-(2-bencilo-5-bromo-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (3,0 mL) se añadió con Ac₂O (28,2 µL, 0,298 mmol) y Et₃N (124 µL, 0,894 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con sat. aq. NaHCO₃ y extraído con DCM. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂ EtOAc/DCM gradiente 0 a 50%, luego 2M NH₃MeOH en DCM/DCM 0 a 10%) proporcionó el compuesto del título (28 mg, 52%). MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₅BrN₆O₂, 544,1; m/z encontrado, 544,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,86 - 3,62 (m, 4H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 114: 5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona

[0514]



[0515] A una solución de 5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (Ejemplo 113, 8 mg, 0,015 mmol), ácido metilborónico (13,2 mg, 0,22 mmol) y Ph₃P (0,29 mg, 0,0011 mmol) en dioxano (0,4 mL) y 1M Na₂CO₃ (0,2 mL) se añadió con Pd(OAc)₂ (0,25 mg, 0,0011 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (3,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 3,0 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/DCM gradiente de 0 a 40%, a continuación, 2 M NH₃ MeOH/DCM del 0 al 5%) para proporcionar (6,6 mg, 29%) como un gel incoloro que se purificó adicionalmente SFC, fase (Stationary: Lux 5µm Celulosa-4, 250 x 21 mm, Fase móvil: 45% MeOH + 0,2% TEA, 55% CO₂) para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, 30%). MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₂₈N₆O₂, 480,2 m/z encontrado, 481,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 5H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 25,0, 5,3 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (dt, J = 61,4, 5,3 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

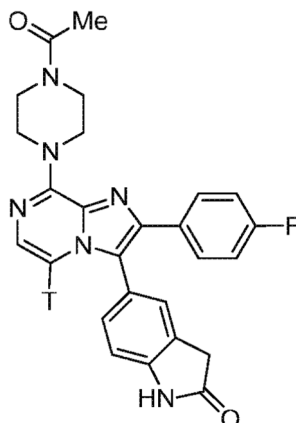
Ejemplo 115: 5-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona

[0516]

5

10

15



20

Paso A: *tert*-butilo 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}FN_6O_3$, 528,6 m/z encontrado, 529,3 [M+H].

25

Paso B: *tert*-butilo 4-(5-bromo-2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato A una solución de *tert*-butilo 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato (47 mg, 0,09 mmol) en DCM (10 mL) se añadió NBS (18 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los combinados orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc/gradiente de hexano 0 a 40%) proporcionó el compuesto del título (13 mg, 25%).

30

Paso C: 5-(5-Bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. A una solución de *tert*-butilo 4-(5-bromo-2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato (13 mg, 0,04 mmol) en ácido fórmico (0,5 mL) se añadió de 6,0 N HCl (71 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se diluyó con MeOH. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 99%), que se usó en bruto en el siguiente paso sin purificación adicional.

35

Paso D: 5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. A una solución de 5-(5-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(piperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (8,5 mg, 0,02 se añadió mmol) en DCM (1 mL) Et_3N (10 μL , 0,07 mmol), a continuación cloruro de acetilo (1,6 μL , 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 hexano gradiente, EtOAc/0 al 40%) proporcionó el compuesto del título (8,5 mg, 72%).

40

Paso E: 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona. A una solución de 5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-5-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (4 mg, 0,007 mmol) en EtOH (1 mL) se añadieron Pd/C al 10% (5 mg,) y 3H_2 (tritio) gas (10 Ci). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en etanol y se filtró. El tritio lábil se cambió a medida que el etanol se eliminó mediante rotovapor. Esto se repitió 2 veces más. La purificación (HPLC, columna Capcell C18 (20 x 250 mm). Fase móvil: 30% de CH_3CN , 0,1% de TFAFlow: 7 mL/min, UV: 278 nm) proporcionó el compuesto del título (20 μCi).

50

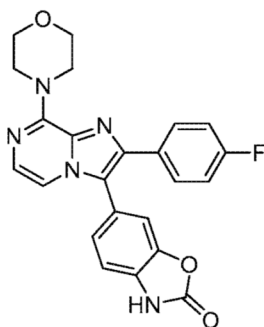
Ejemplo 116: 6-(2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

[0517]

55

60

65



Paso A: 6-(2-(4-fluorofenilo)-8-morpholinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. A una solución de 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Intermedio 42, 50,0 mg, 0,118 mmol) y 6-bromo-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Intermedio 35, 81,1 mg, 0,236 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 mL) y agua (0,4 mL) se añadió fosfato de potasio tribásico (62,5 mg, 0,295 mmol) y dicloruro de ferroceno-paladio 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina) (PdCl₂(dtbpf)) (15,4 mg, 0,0236 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto luego se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (HPLC prep, Agilent 1100 Series XBridge Prep C18 OBD 5 um, condiciones básicas (hidróxido de amonio 20 mM en agua/MeCN)) proporcionó el compuesto del título como un aceite (30,4 mg, 45,9%). MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₂FN₅O₄Si, 561,2 m/z encontrado, 562,0 [M+H].

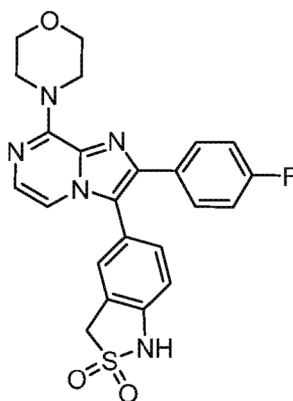
Paso B. 6-(2-(4-Fluorofenilo)-8-morpholinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-(hidroximetilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. A una solución de 6-(2-(4-fluorofenilo)-8-morpholinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0534 mmol) se añadió en DCM (2 mL) con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 h. La solución de reacción se diluyó con sat. aq. NaHCO₃ (5 mL), y se extrajo con DCM (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (24,4 mg, 99,0%).

Paso C: 6-(2-(4-fluorofenilo)-8-morpholinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. A una solución de 6-(2-(4-fluorofenilo)-8-morpholinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-(hidroximetilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (10,0 mg, 0,0217 mmol) en DCM (1,0 mL) se añadió 2N NH₃OH en MeOH (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg, 100%). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₁₈FN₅O₃, 431,1 m/z encontrado, 431,9 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,53 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,02 - 3,80 (m, 4H).

[0518] Ejemplo 117- El Ejemplo 121 se preparó de manera análoga al Ejemplo 116.

Ejemplo 117: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morpholino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol 2,2-dióxido.

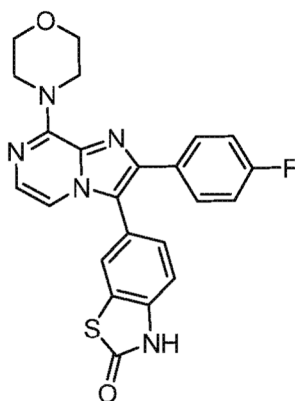
[0519]



[0520] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀FN₅O₃S, 465,1; m/z encontrado, 466,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ7,65-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

Ejemplo 118: 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morpholino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

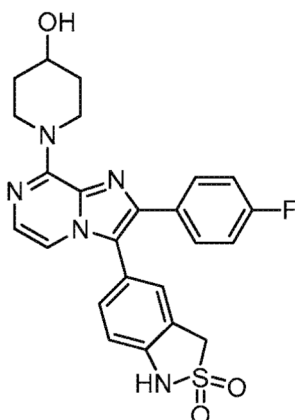
[0521]



[0522] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O_2$ S, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66-7,53 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26 (s, 3H), 6,99 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,10-3,72 (m, 4H).

Ejemplo 119: 1-[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-4-ol.

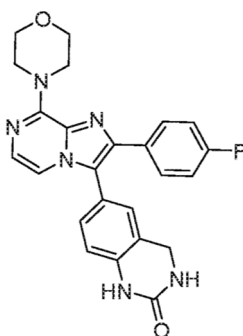
[0523]



[0524] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}FN_5O_3S$, 479,1; m/z encontrado, 480,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,94 (s, 2H), 1,57 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 120: 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

[0525]

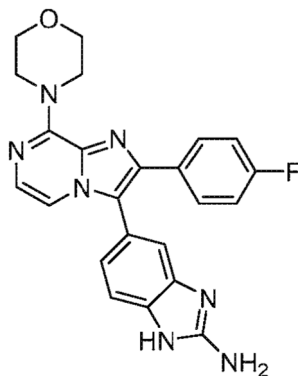


[0526] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}FN_6O_2$, 444,5; m/z encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd,

$J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,81 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H).

Ejemplo 121: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-benzimidazol-2-amina.

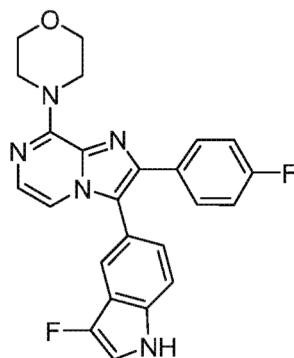
[0527]



[0528] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}FN_7O$, 429,5; m/z encontrado, 430,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,70 (d, $J = 52,1$ Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,27 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,93 - 3,67 (m, 4H).

Ejemplo 122: 4-[3-(3-Fluoro-1H-indol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina.

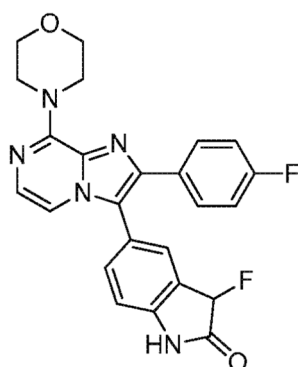
[0529]



[0530] A una solución de 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Intermedio 42; 95 mg, 0,224 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-1H-indol (intermedio 34, 72,0 mg, 0,336 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 mL) y agua (0,4 mL) se añadió fosfato de potasio tribásico (119 mg, 0,561 mmol) y $PdCl_2(dtbpf)$ (29,2 mg, 0,0449 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 1 minuto luego se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (prep HPLC, Agilent 1100 Series XBridge Prep C18 OBD 5 μm , condiciones básicas (hidróxido de amonio 20 mM en agua/MeCN)) proporcionó el compuesto del título (57,4 mg) que se purificó adicionalmente (FCC, SiO_2 , 0-30% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título (38,9 mg, 40,2%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}F_2N_5O$, 431,1 m/z encontrado, 431,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,02 - 3,79 (m, 4H).

Ejemplo 123: 3-fluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

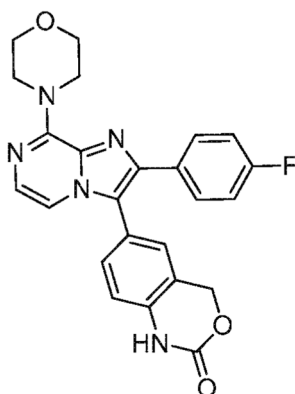
[0531]



5
10
15 **[0532]** A una solución de 4-(3-(3-fluoro-1 H-indol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Ejemplo 122, 17,0 mg, 0,0394 mmol) en AcOH (0,5 mL) y H₂O (0,1 mL) se añadió una solución de tribromuro de piridinio (13,9 mg, 0,0433 mmol) en ácido acético (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con 10% de Na₂CO₃ (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida.
20 Purificación (FCC, SiO₂, EtOAc 0 a 40%: DCM) para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg) que se purificó adicionalmente mediante preparación. TLC (EMD Chemicals Inc., 13794-7, PLC vidrio de sílice 60 F254, 0,5 mm con zona de concentración 20x4 cm, placa 20x20 cm, 0 a 40% EtOAc: DCM) para dar aceite (1,5 mg, 8,5%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₁₉F₂N₅O₂, 447,2 m/z encontrado, 448,1 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 50,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,00 - 3,83 (m, 4H).

Ejemplo 124: 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,4-dihidro-3,1-benzoxazina-2-ona.

[0533]



30
35
40
45
50 Paso A: 4-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina. A una solución de 8-cloro-2-imidazo (4-fluorofenilo)[1,2-a]pirazina (Ejemplo 1, producto del Paso A, 50,0 mg, 0,202 mmol) en CH₃CN (2,0 mL) se añadió morfolina (35,2 μL, 0,404 mmol) y trietilamina (33,6 μL, 0,242 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 50% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (13,8 mg, 22,9%). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₁₅FN₄O, 298,1 m/z encontrado, 299,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,82 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,41-7,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H).
55 Paso B: 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,4-dihidro-3,1-benzoxazina-2-ona. A una solución de 4-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (50,0 mg, 0,168 mmol), 6-bromo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazina-2-ona (76,4 mg, 0,335 mmol), fosfato de potasio tribásico (71,2 mg, 0,335 mmol), en DMF (2,0 mL) se añadió acetato de paladio (II) (3,76 mg, 0,0168 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (6,01 mg, 0,0168 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto y se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc 0 a 40%: DCM) proporcionó el compuesto del título (9,2 mg, 12,3%) que se purificó adicionalmente mediante preparación. TLC (EMD Chemicals Inc., 13794-7, PLC Vidrio de sílice 60 F254, 0,5 mm con zona de concentración 20x4 cm, placa 20x20 cm, 0 a 40% EtOAc: DCM) para dar aceite (1,5 mg, 8,5%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₀FN₅O₃, 445,2 m/z encontrado, 445,9 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,7 Hz,

1H), 7,07 - 6,93 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,00 - 3,77 (m, 4H).

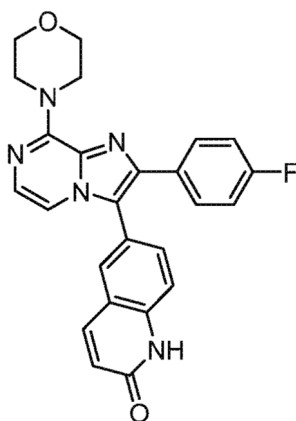
Ejemplo 125: 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-quinolina-2-ona.

5 **[0534]**

10

15

20



25

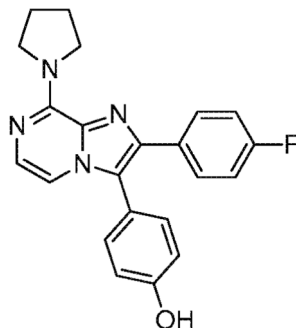
[0535] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}FN_5O_2$, 441,2; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,59 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4,05-3,76 (m, 4H).

Ejemplo 126: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol.

30 **[0536]**

35

40



45

Paso A: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47) en DMF (50 mL) a 0°C se añadió con tiometóxido de sodio (1,39 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,96 g, 93,9%). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9BrFN_3S$, 337,0 m/z encontrado, 338,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 - 8,2 (m, 2H), 7,96 - 7,70 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

50

Paso B: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina (2,25 g, 6,65 mmol) en DCM (30 mL) se añadió *m*CPBA (4,59 g, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con sat. aq. $NaHCO_3$ (50 mL) y extraído con DCM (3x50 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 40% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título (1,67 g, 67,7%). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9BrFN_3O_2S$, 369,0 m/z encontrado, 370,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H).

55

60

Paso C: 4-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol. A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina (600 mg, 1,62 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenol (446 mg, 2,03 mmol), fosfato de potasio tribásico (860 mg, 4,05 mmol), 1,4-dioxano (8,0 mL), agua (2,0 mL) se añadió $PdCl_2(dtbpf)$ (211 mg, 0,324 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 90°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL, pH ~ 1 ajustado por adición de 1N HCl) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 50% EtOAc: DCM) proporcionó el compuesto del título (272 mg,

65

43,7%). MS (ESI): calculado en masa para $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$, 369,0 m/z encontrado, 383,1 [M+H]. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,05 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).

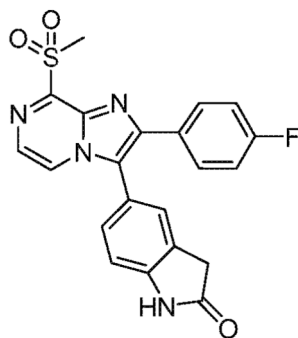
Paso D: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol. A una solución de 4-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol (50,0 mg, 0,130 mmol) en CH_3CN (1,0 mL) se añadió pirrolidina (21,9 μL , 0,261 mmol) y N-etilo-N-isopropilo-propano-2-amina (34,1 μL , 0,196 mmol). La reacción mezcla se sometió a reflujo a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 40% EtOAc: DCM) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 0,053 mmol).

Paso E: 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol-sal HCl. A una solución de 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol en MeOH al 10% en DCM (1 mL) 1N HCl (1,2 eq, 0,064 mmol, 64 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21,9 mg, 40,9%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}FN_4O$, 374,2,0 m/z encontrado, 375,2 [M+H]. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 3,34 (s, 4H), 2,08 (dd, $J = 5,8, 3,0$ Hz, 4H).

[0537] El Ejemplo 127-Ejemplo 128 se preparó de manera análoga al Ejemplo 126, Pasos A-D.

Ejemplo 127: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

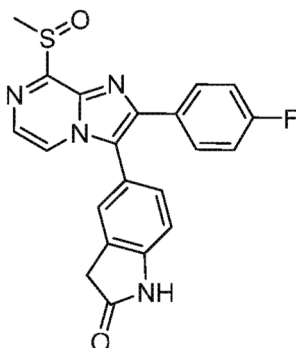
[0538]



[0539] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 126. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{15}FN_4O_3S$, 422,4; m/z encontrado, 423,1 [M+H]⁺. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 2H).

Ejemplo 128: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0540]



[0541] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 126. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{15}FN_4O_2S$, 406,4; m/z encontrado, 407,1 [M+H]⁺. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,28 (s, 3H).

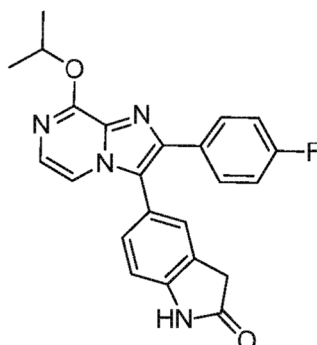
Ejemplo 129: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0542]

5

10

15



20

25

30

Paso A. 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona. Al IPA anhidro (0,6 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 30 mg, 0,75 mmol) lentamente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos. a continuación, 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (Ejemplo 127, 50,0 mg, se añadió 0,118 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó agua (5 mL), se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 100% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título (8,2 mg, 0,020 mmol).

Paso B. 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona-HCl. A una solución de 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona en MeOH al 10% en DCM (2 mL) 1N HCl (1,2 eq, 0,025 mmol, 25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (9,2 mg, 18%). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₁₉FN₄O₂, 402,1 m/z encontrado, 403,2 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): τ 10,65 (s, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,69 - 5,34 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

35

Ejemplo 130: 1-[4-[2-[4-Fluorofenilo]-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilo]etanona.

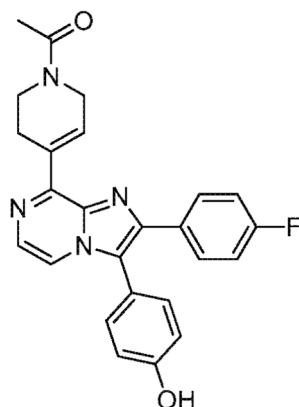
[0543]

40

45

50

55



60

65

Paso A: terc-butilo 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47, 100 mg, 0,306 mmol), 1-N-boc-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina (96,6 mg, 0,306 mmol) en dioxano (3,0 mL) y 1M Na₂CO₃ (3,0 mL) se añadió Pd(PH₃P)₄ (17,7 mg, 0,0153 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 110°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 40% EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (130 mg, 89,7%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₂BrFN₄O₂, 472,1; m/z encontrado 473,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 a 8,11 (m, 3H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

Paso B: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina. Una mezcla de *terc*-butilo

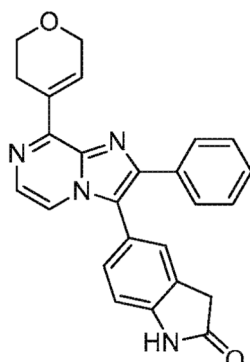
4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (130 mg, 0,275 mmol) y solución de éter de 1M HCl (2,75 μ L, 2,75 mmol) se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{14}BrFN_4$, 372,0; m/z encontrado 373,0 $[M+H]^+$.

5 **Paso C:** 1-(4-(3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-ilo)etanona. A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina (102 mg, 0,273 mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió Ac_2O (80,0 μ L, 0,820 mmol) y Et_3N (193 μ L, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con sat. aq. $NaHCO_3$ (5 mL) y extraído con DCM (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (76,3 mg, 67,2%) que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{16}BrFN_4O$, 414,0 m/z encontrado, 415,0 $[M+H]^+$.

10 **Paso D:** 1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilo]etanona. A una solución de 1-(4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-ilo)etanona (30,0 mg, 0,0732 mmol), (4-hidroxifenilo)ácido borónico (15,1 mg, 0,110 mmol) en dioxano (1,0 mL) y 1M Na_2CO_3 (1,0 mL) se añadió $Pd(PH_3P)_4$ (8,5 mg, 0,0073 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 110°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 4% de 2M $NH_3/MeOH$ en DCM: DCM) proporcionó el compuesto del título (15,8 mg, 48,5%). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}FN_4O_2$, 428,5; m/z encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,18 (m, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 6,93 (m, 5H), 4,47 (dd, $J = 47,1, 3,0$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 18,8$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 131: 5-(8-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

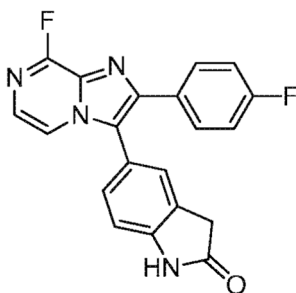
25 **[0544]**



30 **[0545]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 130. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}N_4O_2$, 408,2; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,37 (dd, $J = 3,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,74 (s, 2H).

45 Ejemplo 132: 5-[8-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

50 **[0546]**

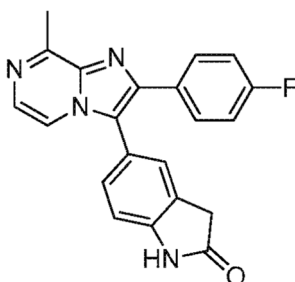


55 **[0547]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, paso D, usando 3-bromo-8-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 38) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para

$C_{20}H_{12}F_2N_4O$, 362,3; m/z encontrado, 362,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H).

5 Ejemplo 133: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona

[0548]



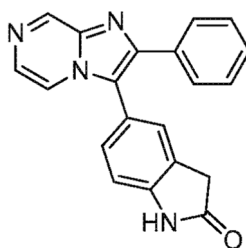
10
15
20
25 **Paso A: 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]pirazina.** A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47, 250 mg, 0,766 mmol), en dioxano (5,0 mL) se le añadió ácido metilborónico (225 mg, 0,306 mmol), PPh_3 (20 mg, 0,077 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 minuto luego se calentó a $85^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el ppt. se lavó con MeOH y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 100% EtOAc/Hexano) proporcionó el compuesto del título (61,5 mg, 26,2%). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9BrFN_3$, 305,0; m/z encontrado 306,0 $[M+H]^+$.

30 **Paso B: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.** A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]pirazina (60,0 mg, 0,196 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (76,2 mg, 0,294 mmol) en dioxano (1,1 mL) y 1M Na_2CO_3 (1,1 mL) se añadió $Pd(PH_3P)_4$ (11 mg, 0,0098 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a $110^\circ C$ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el ppt. se lavó con MeOH y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , 0 a 10% de 2 M NH_3MeOH en DCM: DCM) proporcionó el título compuesto que se purificó adicionalmente (FCC, SiO_2 , 0 a 100% EtOAc: DCM) para proporcionar el compuesto del título (20,4 mg, 0,057 mmol).

35 **Paso C: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona-Sal HCl.** Una solución de 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona en MeOH al 10% en DCM (3 mL), se trató con 1N HCl (1,2 eq, 0,068 mmol, 68 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21,9 mg, 27,5%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,4; m/z encontrado, 359,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,6, 5,7$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).

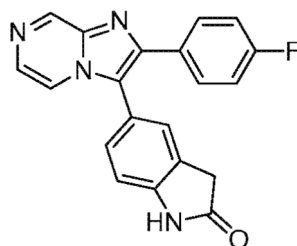
45 Ejemplo 134: 5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0549]



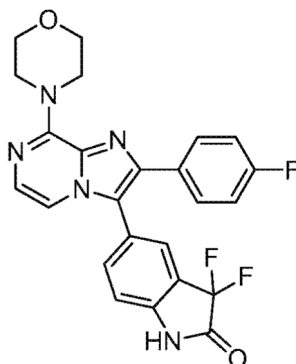
50
55
60 **[0550]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, paso D, usando 3-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 33) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{14}N_4O$, 326,4; m/z encontrado, 327,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,45 - 9,00 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 5H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,17 (s, 2H).

65

Ejemplo 135: 5-(2-(4-Fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.**[0551]**

Paso A: 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilitio)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. Una mezcla de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-(metilitio)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 39, 500 mg, 1,48 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (479 mg, 1,85 mmol), fosfato de potasio tribásico (785 mg, 3,70 mmol), 1,4-dioxano (8,0 mL), agua (2,0 mL) y PdCl₂(dtbpf) (193 mg, 0,296 mmol) en un vial de microondas de 20 mL se purgó con nitrógeno durante 1 min. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 90°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc 0 a 50%: DCM) proporcionó el compuesto del título (466 mg, 80,6%). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₅FN₄O₂, 390,1 m/z encontrado, 391,1 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (td, *J* = 5,6, 3,0 Hz, 3H), 7,57 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).

Paso B: 5-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. Una mezcla de 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(metilitio)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona (178 mg, 0,456 mmol) y Raney Ni (1,17 g, 13,7 mmol) en EtOH (4 mL) se agitó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para eliminar el precipitado negro. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 120 mg de aceite marrón. La purificación (HPLC de fase inversa, 5-95% de ACN en NH₄OH 20 mM en agua) proporcionó un gel amarillento (21 mg) que se disolvió adicionalmente en DCM (2 mL) y luego 1M HCl en MeOH (1,2 eq, 73 μ L, 0,073 mmol) se añadió y la mezcla resultante se concentró *al vacío* para dar un sólido amarillo como el compuesto del título (21 mg, 12%). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₃FN₄O, 344,1; m/z encontrado, 345,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 3H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,12 - 6,96 (m, 3H), 3,63 (s, 2H).

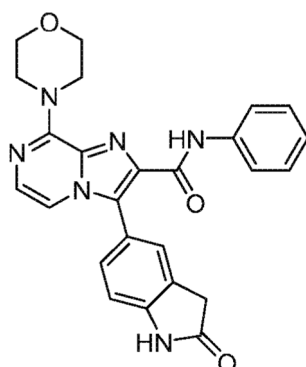
Ejemplo 136: 3,3-difluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazón[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.**[0552]**

[0553] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 116, usando 4-(2-(4-fluorofenilo)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Intermedio 37) y 5-bromo-3,3-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)indolina-2-ona (Intermedio 36). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₁₈F₃N₅O₂, 465,4; m/z encontrado, 465,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,02 - 3,79 (m, 4H), 3,49 (s, 1H).

Ejemplo 137: 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.**[0554]**

5

10



15

Paso A: 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso D, usando 3-bromo-8-morfolino-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (Intermedio 45) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.

20

Paso B: 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida-sal de HCl. Una solución de 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida en HCl en isopropanol. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 30%).

[0555] Ejemplo 138-Ejemplo 148 se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 137.

25

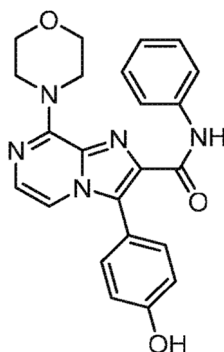
Ejemplo 138: 3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0556]

30

35

40



45

[0557] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_5O_3$, 415,2; m/z encontrado, 416,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 7,72 (br. d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 7,09 (tt, $J = 0,9, 7,4$ Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 3,84 - 3,74 (m, 4H).

Ejemplo 139: N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

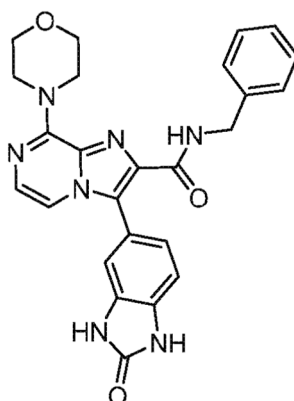
50

[0558]

55

60

65



[0559] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para

$C_{25}H_{23}N_7O_3$, 469,2; m/z encontrado, 470,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (br s, 2H), 8,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 4H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 3H), 4,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 4H), 3,82 - 3,71 (m, 4H).

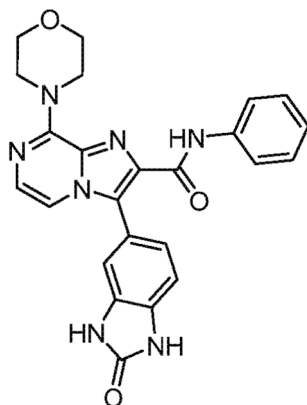
5 Ejemplo 140: 8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0560]

10

15

20



25

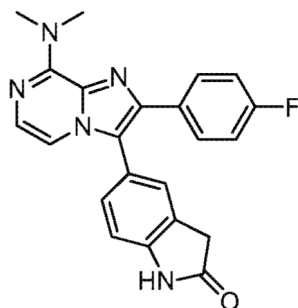
[0561] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_7O_3$, 455,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (br s, 2H), 10,03 (s, 1H), 7,72 (br. d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,33 br. t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 4H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 3,86 - 3,73 (m, 4H)

Ejemplo 141: 5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

30 [0562]

35

40



45

[0563] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}FN_5O$, 387,1; m/z encontrado, 388,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (br s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,16 br. t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,55 (br s, 6H)

Ejemplo 142: N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

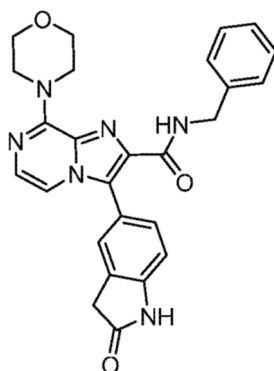
50

[0564]

55

60

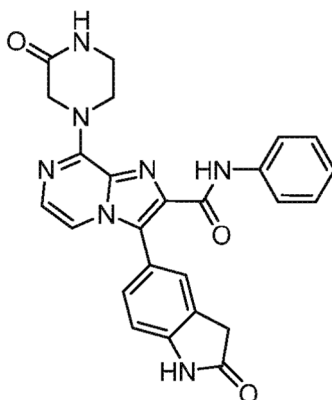
65



[0565] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3$, 468,2; m/z encontrado, 469,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 9,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 7H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,30 (br s, 4H), 3,82 - 3,76 (m, 4H), 3,55 (s, 2H).

Ejemplo 143: 3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-IL)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

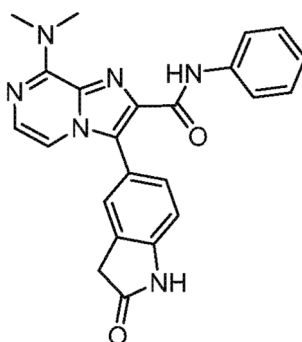
[0566]



[0567] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}N_7O_3$, 467,2; m/z encontrado, 468,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 2H)

Ejemplo 144: 8-(Dimetilamino)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0568]



[0569] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_6O_2$, 412,2; m/z encontrado, 413,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,65 (br s, 6H), 3,57 (s, 2H).

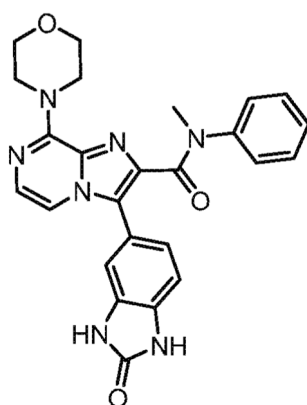
Ejemplo 145: N-metilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0570]

5

10

15



20

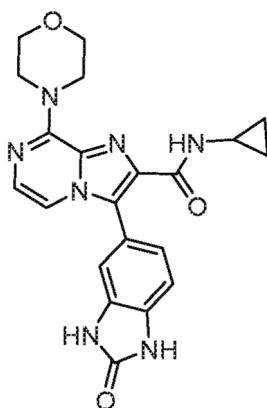
[0571] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O_3$, 469,5; m/z encontrado, 470,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 4H), 3,91 (br s, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 4H), 3,28 (s, 3H).

25

Ejemplo 146: N-ciclopropilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

30

35



[0573] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_7O_3$, 419,4; m/z encontrado, 420,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 4,25 - 4,16 (m, 4H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 2,71 (qt, $J = 3,9, 7,3$ Hz, 1H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,62 - 0,56 (m, 2H).

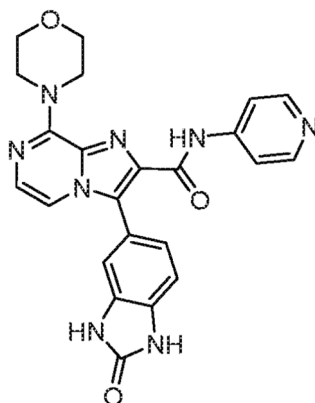
Ejemplo 147: 8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

45

50

55

60



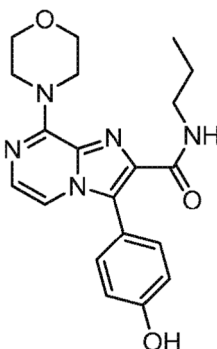
[0575] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_8O_3$, 456,5; m/z encontrado, 457,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H),

65

4,31 - 4,22 (m, 4H), 3,85 - 3,76 (m, 4H).

Ejemplo 148: 3-(4-Hidroxifenilo)-8-morfolino-N-propilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

5 [0576]



10

15

20

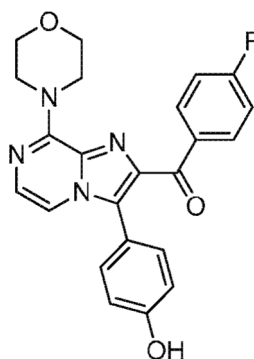
[0577] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 137 MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_3$, 381,4; m/z encontrado, 382,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (br s, 1H), 8,29 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,25 -4,18 (m, 4H), 3,80 -3,73 (m, 4H), 3,17 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,50 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

25

Ejemplo 149: 8-morfolino-3-(2-oxindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0578]

30



35

40

45

Paso A: Etilo 3-(4-(benciloxi)fenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. A una solución de etilo 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato (Intermedio 45, Paso A, 1,0 g, 2,8 mmol), 2-(4-(benciloxi)fenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 3,4 mmol), PPh_3 (74 mg, 0,28 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,6 mmol) en 1,4-dioxano (24 mL) se añadió bajo nitrógeno $Pd(OAc)_2$ (43 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g, 68%).

50

Paso B: 3-(4-(Benciloxi)fenilo)-N-metoxi-N-metilo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida. A una solución enfriada (-78 °C) de acetato de 3-(4-(benciloxi)fenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (1,1 g, 2,31 mmol) y N-metilo-O-metilo hidrocloreuro de hidroxilamina (405 mg, 4,2 mmol) en DCM (10 mL) bajo nitrógeno se añadió a bromuro de metilo magnesio (3,0 m en THF, 4,62 mL, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h, luego la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3,0 M, 4,62 mL, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0,66 g, 61%).

55

60

Paso C: (3-(4-(Benciloxi)fenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(4-fluorofenilo)metanona. A una solución enfriada (0°C) de 3-(4-(benciloxi)fenilo)-N-metoxi-N-metilo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (140 mg, 0,3 mmol) en THF (1,6 mL) bajo nitrógeno se añadió 4-fluorofenilo bromuro de magnesio (1M en THF, 0,44 mL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano 0/100 a 40/60)

65

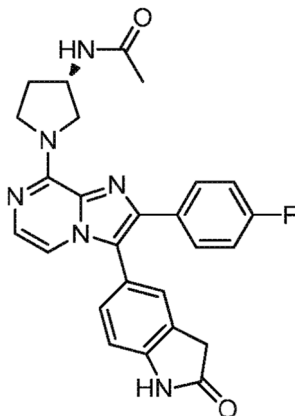
proporcionó el compuesto del título (50 mg, 33%).

Paso D: (4-fluorofenilo) (3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)metanona. A una solución enfriada (-78°C) de (3-(Se añadió 4-(benciloxi)fenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(4-fluorofenilo)metanona (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 mL) tricloruro de boro (1,0 m en DCM, 0,098 mL, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc en heptano 0/100 a 100/0) proporcionó el compuesto del título que se purificó adicionalmente (HPLC de fase inversa, fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 um), fase móvil: gradiente de 60% 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 solución en agua, 40% CH₃CN a 43% 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 solución en agua, 57% CH₃CN) a proporcionar el compuesto del título (14 mg, 34% de rendimiento).

[0579] Ejemplo 150-Ejemplo 154 se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 149.

Ejemplo 150: N-[(3S)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida.

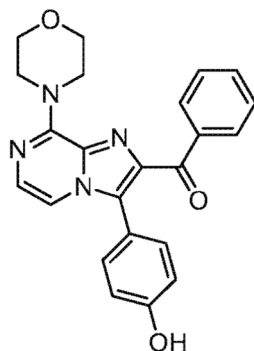
[0580]



[0581] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₃FN₆O₂, 470,2; m/z encontrado, 471,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,37 - 7,10 (m, 6H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,05 (br s, 4H), 3,57 (br s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,82 (s, 3H).

Ejemplo 151: [3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilo-metanona

[0582]



[0583] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀N₄O₃, 400,2; m/z encontrado, 401,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 6,92 - 6,87 (m, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 4H), 3,79 - 3,69 (m, 4H).

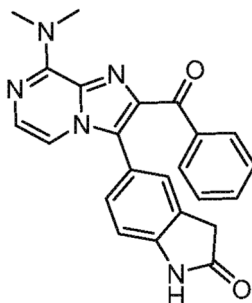
Ejemplo 152: 5-[2-benzoil-8-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0584]

5

10

15



20

[0585] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}N_5O_2$, 397,2; m/z encontrado, 398,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,68 (brs, 6H), 3,56 (s, 2H).

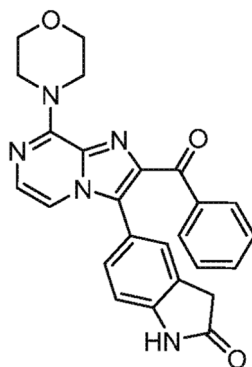
Ejemplo 15 3: 5-(2-benzoílo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0586]

25

30

35



40

[0587] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}N_5O_3$, 439,2; m/z encontrado, 440,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,66-7,58 (m, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 4H), 3,81 - 3,69 (m, 4H), 3,54 (s, 2H).

45

Ejemplo 15 4: 5-[2-benzoílo-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

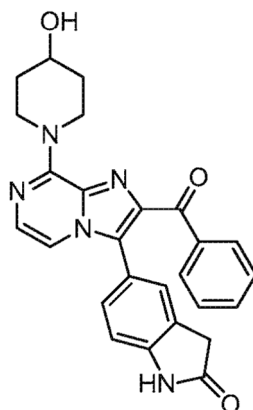
[0588]

50

55

60

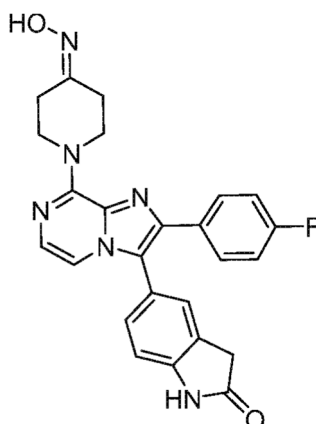
65



[0589] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3$, 453,2; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,66 (br s, 2H), 3,94 - 3,77 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H) (OH y NH intercambiados).

Ejemplo 15: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-hidroxiimino-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0590]

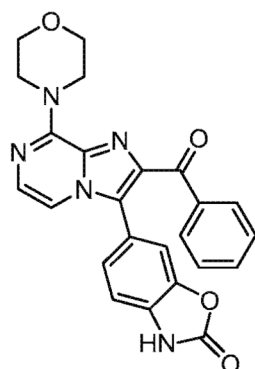


[0591] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Pasos A-D, sustituyendo 1,2,6-triazaespiro[2,5]oct-1-eno para 1-boc-piperazina en el Paso C, (2-oxindolina-5-ilo)ácido borónico para el (4-hidroxifenilo)ácido borónico en el Paso D. Este producto fue un subproducto de la reacción del Ejemplo 185. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}FN_6O_2$, 456,5; m/z encontrado, 457,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,59 (m, 3H), 7,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,31 a 7,26 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

[0592] Ejemplo 156-Ejemplo 160 se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 149

Ejemplo 156: 6-(2-Benzoilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona.

[0593]



[0594] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}N_5O_4$, 441,1; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 4H), 7,43 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 4H), 3,79 - 3,73 (m, 4H).

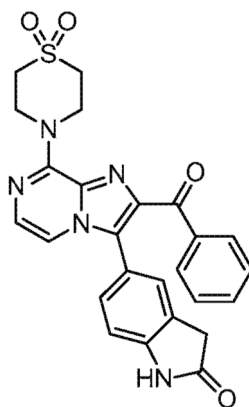
Ejemplo 157: 5-[2-benzoilo-8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0595]

5

10

15



20

[0596] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}N_5O_4$ S, 487,1; m/z encontrado, 488,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,09 a 8,04 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,7, 8,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,67 (br s, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 4H).

Ejemplo 158: 5-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-benzoilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

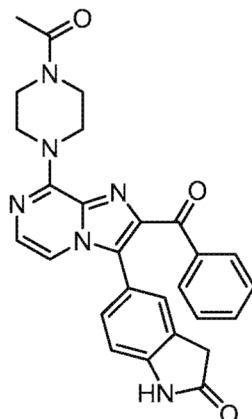
25

[0597]

30

35

40



45

[0598] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{24}N_6O_3$, 480,2; m/z encontrado, 481,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,11 a 8,03 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (br. d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,32 (br s, 2H), 4,19 (br s, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 15 9:[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilo-metanona.

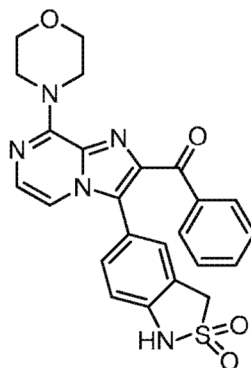
50

[0599]

55

60

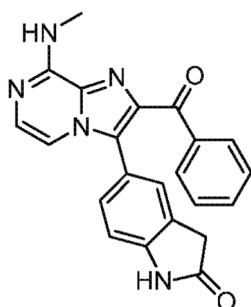
65



[0600] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_5O_4$ S, 475,1; m/z encontrado, 476,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6 + D2O) δ 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 4H), 3,78 - 3,72 (m, 4H) (NH intercambiado).

Ejemplo 160: 5-[2-benzoilo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

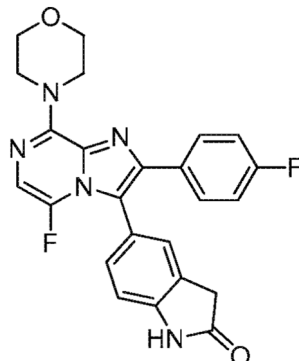
[0601]



[0602] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 149. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}N_5O_2$, 383,4; m/z encontrado, 384,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (br s, 1H), 3,11 (d, J = 4,2 Hz, 3H).

Ejemplo 161: 5-(5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona

[0603]



Paso A: 4-(5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina. A una solución enfriada ($-78^\circ C$) de 4-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (Ejemplo 124, producto del Paso A, 0,40 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió N-fluorobencenosulfonimida (0,11 g, 0,34 mmol) en una porción. Después de 1 h, la reacción se retiró del baño de hielo seco y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 ; Hex: EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,040 g, 10%). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{14}F_2N_4O$, 316,11 m/z encontrado, 317,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,84 - 7,81 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (s, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,93 - 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

Paso B: 4-(5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina. A una solución de 4-(5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (0,060 g, 0,14 mmol) en TFA (0,5 mL) se añadió N-yodosuccinimida (0,040 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se inactivó con acetato de amonio. La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío. El sólido resultante se trituró con acetonitrilo frío para proporcionar el compuesto del título (0,60 mg, 72%). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{13}F_2IN_4O$, 442,01 m/z encontrado, 442,8 $[M+H]^+$.

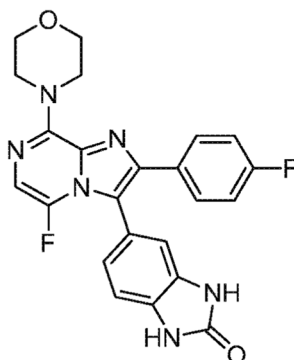
Paso C: 5-(5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona. A una solución de 4-(5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)morfolina (0,050 g, 0,11 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (0,044 g, 0,17 mmol), K_3PO_4 (0,072 g, 0,34 mmol), en 1,4 dioxano (2,8 mL), y H_2O (0,5 mL) se añadió Pd(dtbpf) Cl_2 (0,004 g, 0,0056 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un aparato de microondas a $100^\circ C$ durante 30 min. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se

filtró a través de Celite®. Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂; NH₃ (MeOH): DCM) proporcionó el compuesto del título (0,010 g, 20%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₁₉F₂N₅O₂, 447,15 m/z encontrado, 448,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 4,31 - 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,96 - 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,64 - 3,56 (s, 2H).

[0604] Ejemplo 162-Ejemplo 163 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 161.

Ejemplo 162: 5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

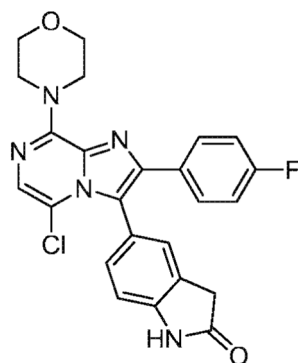
[0605]



[0606] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 161. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₁₈F₂N₅O₂, 448,15 m/z encontrado, 449,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,55 - 8,11 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,94 - 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 2H).

Ejemplo 163: 5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0607]



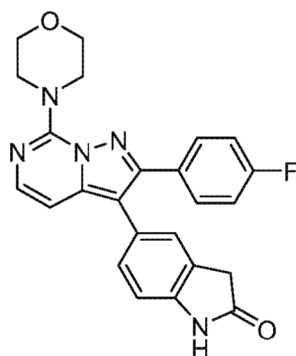
[0608] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 161. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₁₉ClF₂N₅O₂, 463,12 m/z encontrado, 463,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 - 10,47 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,05 - 3,92 (s, 1H), 3,81 - 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

Ejemplo 164: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0609]

5

10



15

20

[0610] A una solución de 4-(3-bromo-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 3, 230 mg, 0,61 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (190 mg, 0,73 mmol), NaHCO₃ (17 mg, 0,2 mmol) en dioxano (8 mL) y se añadió agua (2 mL) PdCl₂(dtbpf) (40 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 h. La mezcla se enfrió, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los combinados orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/heptano gradiente de 0 a 50%) proporcionó el compuesto del título (115 mg, 43%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₀FN₃O₂, 429,2; m/z encontrado, 430,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ10,46 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,24 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 4H), 3,87 - 3,75 (m, 4H), 3,49 (s, 2H).

25

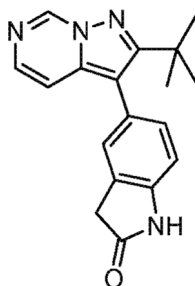
[0611] Ejemplo 165-Ejemplo 184, Ejemplo 186-Ejemplo 191, Ejemplo 193, Ejemplo 195-Ejemplo 197, Ejemplo 199-Ejemplo 205 y Ejemplo 207- El ejemplo 211 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 164.

Ejemplo 165: 5-(2-*terc-butil*pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

30 **[0612]**

35

40



45

[0613] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₈N₄O, 306,1; m/z encontrado, 307,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ9,18 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

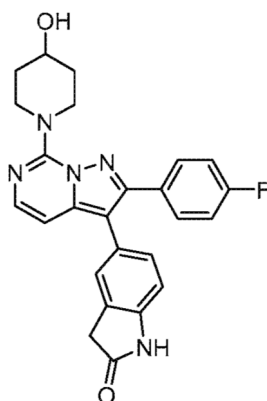
Ejemplo 166: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

50 **[0614]**

55

60

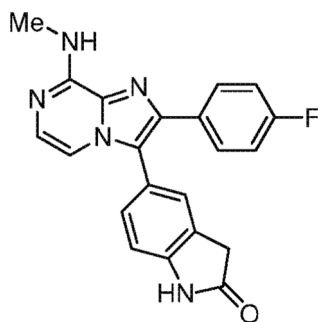
65



[0615] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,68 - 7,54 (m, 4H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 4,7, 13,5 Hz, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,69 - 3,44 (m, 4H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 167: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

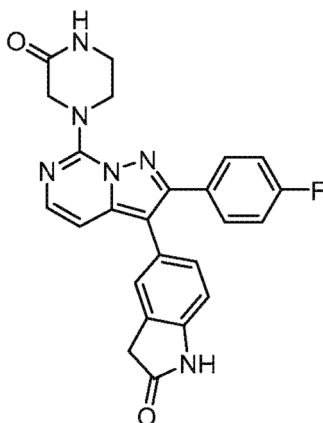
[0616]



[0617] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,1; m/z encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,18 br. t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (d, J = 4,6 Hz, 3H)

Ejemplo 168: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0618]



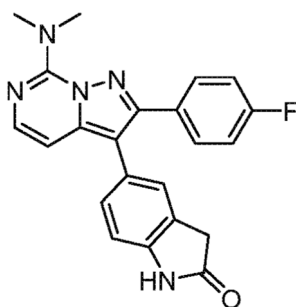
[0619] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}FN_6O_2$, 442,2; m/z encontrado, 443,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,48 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,76 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,22 br. t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,43 - 3,30 (m, 2H)

Ejemplo 169: 5-[7-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0620]

5

10



15

[0621] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}FN_5O$, 387,1; m/z encontrado, 388,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 6H).

Ejemplo 170: 5-[7-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolono[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

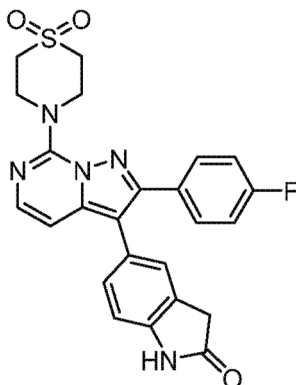
20

[0622]

25

30

35



40

[0623] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_3S$, 477,1; m/z encontrado, 478 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 3H), 7,25 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,46 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (br s, 4H).

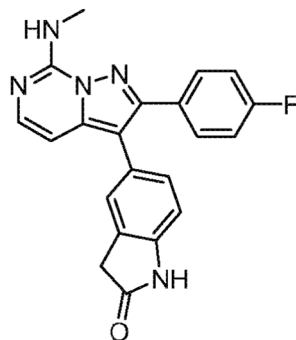
Ejemplo 171: 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

45

[0624]

50

55



60

[0625] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{16}FN_5O$, 373,1; m/z encontrado, 374,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,05 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

65

Ejemplo 172: 5-[7-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

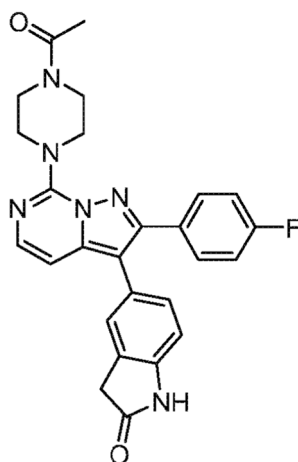
[0626]

5

10

15

20



25

[0627] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}FN_6O_2$, 470,2; m/z encontrado, 471,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,56 (m, 4H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 4H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,19 (s, 3 H).

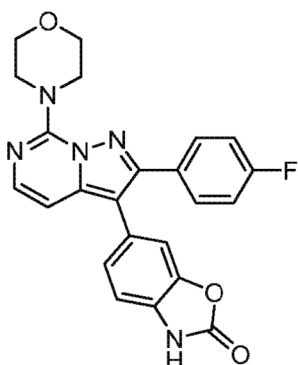
Ejemplo 173: 6-[2-(4-Fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona.

[0628]

30

35

40



45

[0629] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O_3$, 431,1; m/z encontrado, 432,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 2H), 7,18 - 6,99 (m, 5H), 6,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 4,00 - 3,87 (m, 4H).

Ejemplo 174: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-oxo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

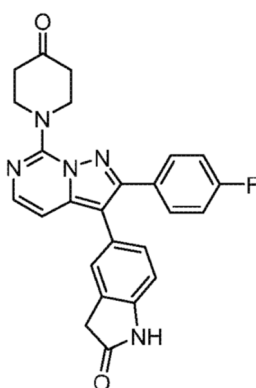
50

[0630]

55

60

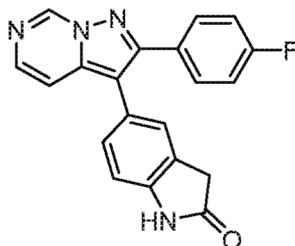
65



[0631] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}FN_5O_2$, 441,2; m/z encontrado, 442,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00 (br s, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 4H).

Ejemplo 175: 5-[2-(4-Fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

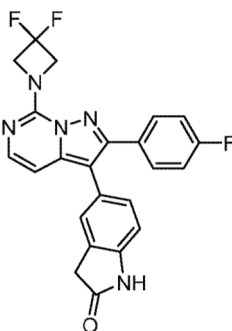
[0632]



[0633] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{13}FN_4O$, 344,1; m/z encontrado, 345,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,49 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (br s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,50 (br s, 2H).

Ejemplo 176: 5-[7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

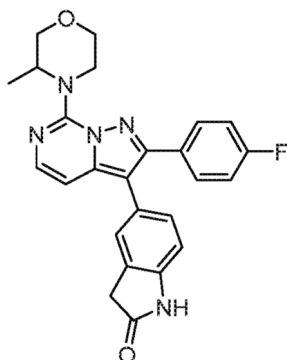
[0634]



[0635] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}F_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,47 (s, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 3H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 2H), 4,91 (t, J = 12,4 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H)

Ejemplo 177: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-metilmorfolin-4-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

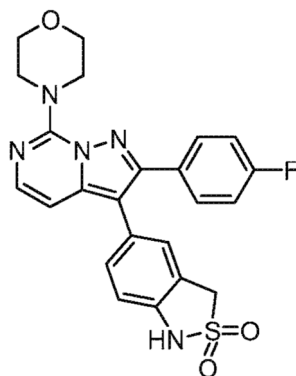
[0636]



[0637] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,54 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,38 (br. d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 3H), 3,91 - 3,67 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 178: 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol 2,2-dióxido.

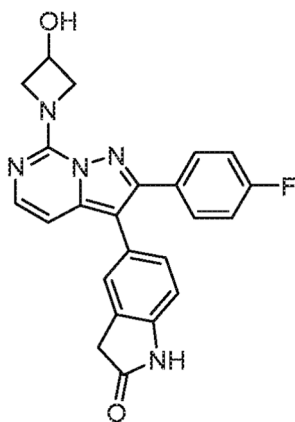
[0638]



[0639] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}FN_5O_3S$, 465,1; m/z encontrado, 466,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,50 (m, 3H), 7,25 a 7,16 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,80 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,12 (br s, 4H), 3,97 (br s, 4H).

Ejemplo 179: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

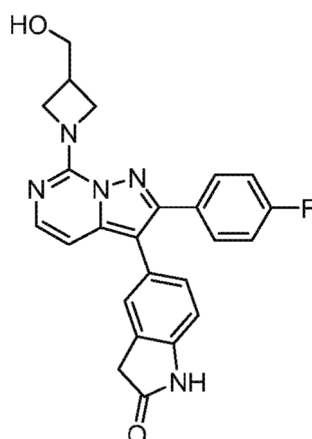
[0640]



[0641] MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O_2$, 415,1; m/z encontrado, 416,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,83 -4,51 (m, 3H), 4,34 -4,12 (m, 2H), 3,49 (s, 2H).

Ejemplo 180: 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-[3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo]pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

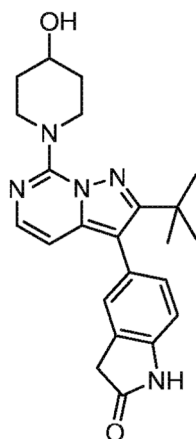
[0642]



20 **[0643]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (br s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (br. d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,22 br. t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (br s, 1H), 7,04 (br. d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,86 (br. d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,71 (br. d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,63 (br s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,82 (br s, 1H).

25 Ejemplo 181: 5-[2- *terc*-butilo-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

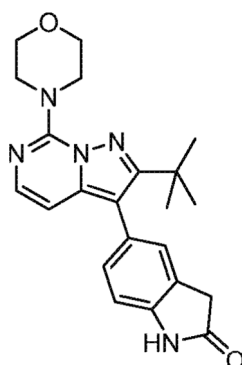
30 **[0644]**



45 **[0645]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 405,2; m/z encontrado, 406,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (br s, 1H), 7,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,20 a 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,65 -4,49 (m, 2H), 4,10 -3,96 (m, 1H), 3,62 -3,59 (m, 2H), 3,62 -3,47 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,90 -1,73 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), (no se observó OH).

50 Ejemplo 182: 5-(2- *terc*-butilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

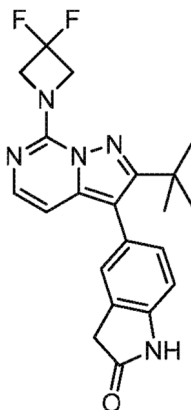
55 **[0646]**



[0647] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2$, 391,2; m/z encontrado, 392,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,99 -3,89 (m, 4H), 3,84 -3,75 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 1,27 (s, 9 H).

Ejemplo 183: 5-[2- *terc*-butilo-7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

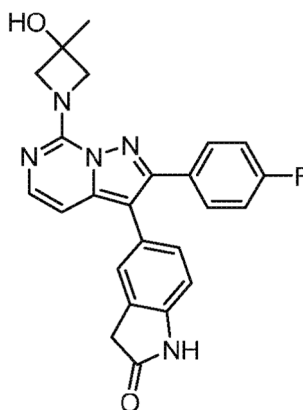
[0648]



[0649] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_2N_5O$, 397,2; m/z encontrado, 398,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 12,4$ Hz, 4H), 3,52 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 184: 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxi-3-metilo-acetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0650]



[0651] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z encontrado, 430,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 -4,21 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 1,49 (s, 3H).

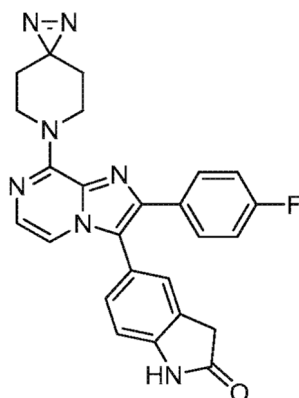
Ejemplo 185: 5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-indolina-2-ona.

[0652]

5

10

15



20

[0653] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Pasos A-D, sustituyendo 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-eno para 1-boc-piperizina en el Paso C, (2-oxoindolina-5-ilo)ácido borónico para el (4-hidroxifenilo)ácido borónico en el Paso D. El subproducto de la reacción en el Ejemplo 15. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}FN_7O$ 7, 453,5; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 1,49 (t, $J = 5,9$ Hz, 4H)

Ejemplo 186: 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)pirazolol[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

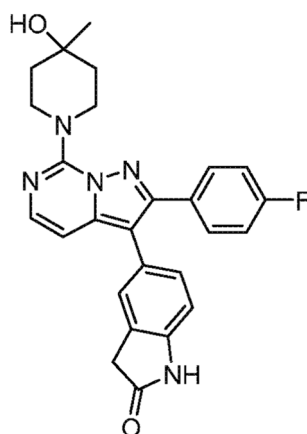
25

[0654]

30

35

40



45

[0655] El compuesto del título se preparó en un hombre ner análogo al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_5O_2$, 457,2; m/z encontrado, 458,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 4,48 - 4,33 (m, 3H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,20 (s, 3H).

50

Ejemplo 187: 5-[7-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolol[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0656]

55

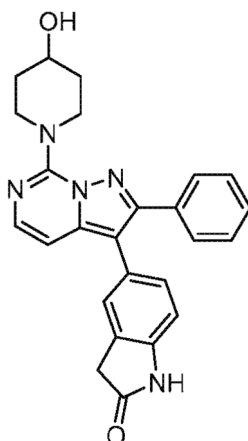
60

65

5

10

15



20

[0657] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 4H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 2H).

25

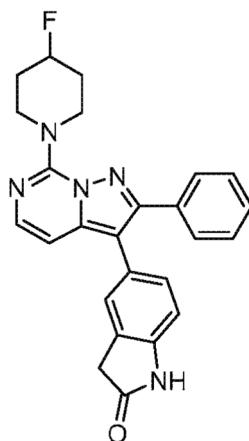
Ejemplo 188: 5-[7-(4-Fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5]-pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0658]

30

35

40



45

[0659] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O$, 427,2; m/z encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,32 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,97 (sptd, $J = 3,3,48,7$ Hz, 2H), 4,19 - 3,89 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H).

50

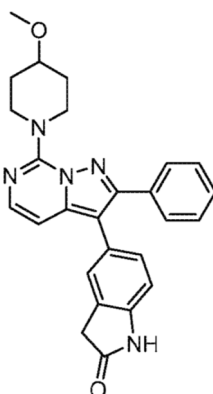
Ejemplo 189: 5-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0660]

55

60

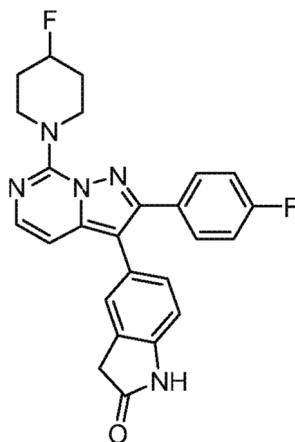
65



[0661] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}N_5O_2$, 439,2; m/z encontrado, 440,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 3,73 - 3,45 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,74 - 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 190: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-fluoro-1-piperidilo)pirazolol[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

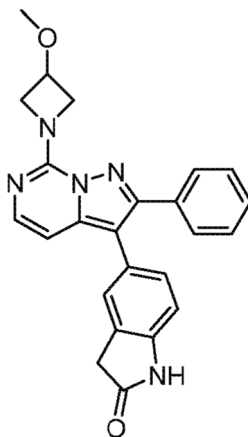
[0662]



[0663] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{21}F_2N_5O$, 445,2; m/z encontrado, 446,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,12 - 4,84 (m, 1H), 4,19 - 3,88 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,22 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 191: 5-[7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolol[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0664]



[0665] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 2H), 4,41 - 4,22 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (s, 3H).

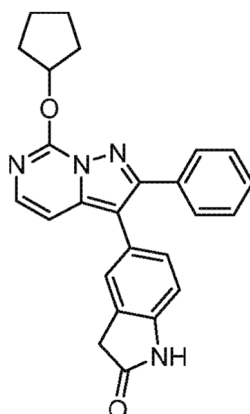
Ejemplo 192: 5-[7-(ciclopentoxi)-2-fenilo-pirazolol[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0666]

5

10

15



20

[0667] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-7-(ciclopentiloxi)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 40) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}N_4O_2$, 410,2; m/z encontrado, 411,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,74 - 5,64 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,18 -1,57 (m, 8H).

25

Ejemplo 193: *trans*-5-[7-(3-Fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

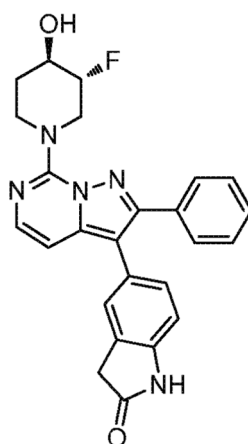
30

[0668]

35

40

45



50

[0669] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,66 -4,39 (m, 2H), 4,36 -4,21 (m, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,89 -3,76 (m, 1H), 3,73 -3,56 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,69 -1,52 (m, 1H).

55

Ejemplo 194: 5-(7-isopropoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]piridina-3-ilo)indolina-2-ona.

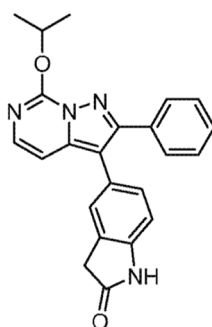
60

[0670]

65

70

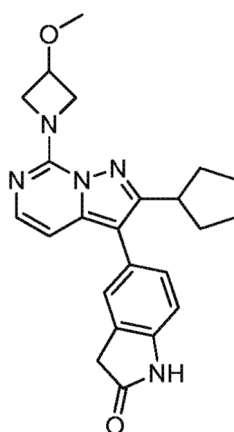
75



[0671] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-7-isopropoxi-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 41). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_4O_2$, 384,2; m/z encontrado, 385,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,57 (spt, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,48 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 195: 5-[2-ciclopentilo-7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona

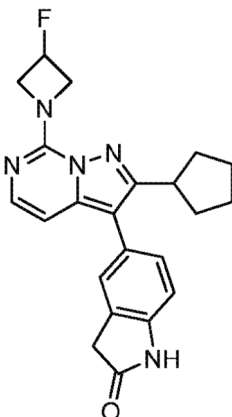
[0672]



[0673] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,85 - 4,66 (m, 2H), 4,50 - 4,27 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 2,02 - 1,75 (m, 6H), 1,73 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 196: 5-[2-ciclopentilo-7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0674]



[0675] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O$, 391,2; m/z encontrado, 392,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 57,7$ Hz, 1H), 4,88 - 4,63 (m, 2H), 4,58 - 4,34 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,02 - 1,52 (m, 8H).

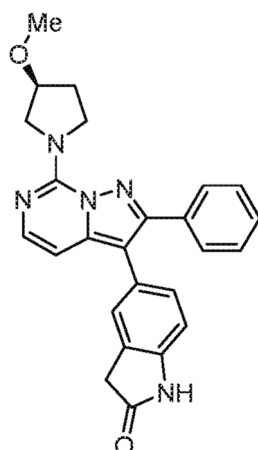
Ejemplo 197: 5-[7-[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0676]

5

10

15



20

[0677] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,30 - 3,92 (m, 7H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo 198: 5-(5-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolof[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

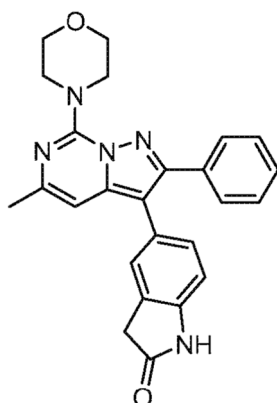
25

[0678]

30

35

40



45

[0679] El compuesto del título se preparó de una manera análoga Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-5-metilo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 41). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,86 - 3,74 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

50

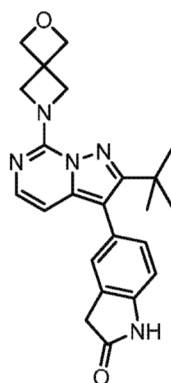
Ejemplo 199: 5-[2-terc-butilo-7-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0680]

55

60

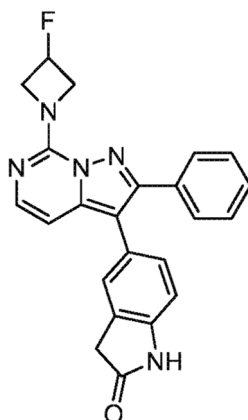
65



[0681] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 403,5; m/z encontrado, 404,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,44 (br. s, 1H), 7,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,61 (br s, 4H), 3,52 (s, 2H), 1,27 (s, 9 H).

Ejemplo 200: 5-[7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

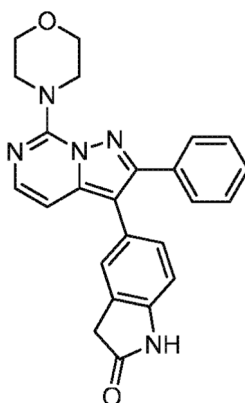
[0682]



[0683] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O$, 399,4; m/z encontrado, 400,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,44 (br. s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,53 (br. d, J = 58,0 Hz, 1H), 4,97 - 4,74 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 24,2, 11,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H).

Ejemplo 201: 5-(7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0684]



[0685] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}N_5O_2$, 411,5; m/z encontrado, 412,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,44 (br. s, 1H), 7,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 4H), 3,88 - 3,76 (m, 4H), 3,49 (s, 2H).

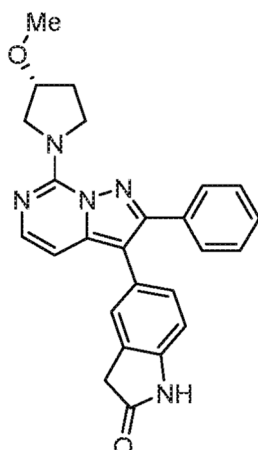
Ejemplo 202: 5-[7-[(3R)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0686]

5

10

15



20

[0687] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,5; m/z encontrado, 426,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,43 (br. s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,27 - 3,93 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,18 - 1,95 (m, 2H).

25

Ejemplo 203: 5-(2-ciclopentilo-7-morfolino-pirazolof[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

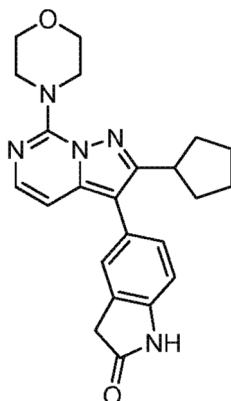
25

[0688]

30

35

40



45

[0689] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 403,5; m/z encontrado, 404,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,70 (br s, 1H), 7,55 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,28 a 7,22 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,90 (m, 8H), 3,63 (s, 2H), 3,35 (quin, J = 7,4 Hz, 1H), 2,11 - 1,77 (m, 6H), 1,77 - 1,63 (m, 2H).

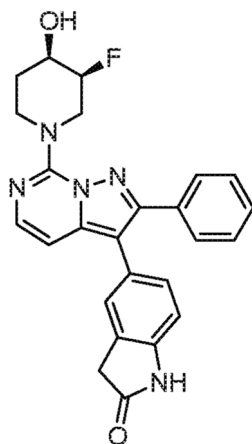
50

[0690]

55

60

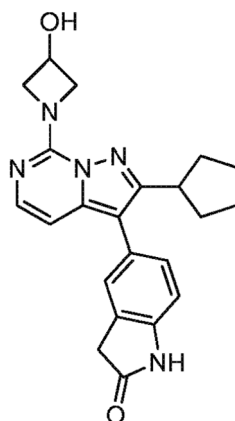
65



[0691] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}FN_5O_2$, 443,5; m/z encontrado, 444,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,44 (br s, 1H), 7,60 (br s, 3H), 7,39 (br s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,23 -4,99 (m, 2H), 4,77 (br. d, J = 49,4 Hz, 1H), 4,40 (br. d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,63 (m, 3H), 3,48 (s., 2H), 2,15 - 1,94 (m, 1H), 1,88 -1,69 (m, 1H).

Ejemplo 205: 5-[2-ciclopentilo-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

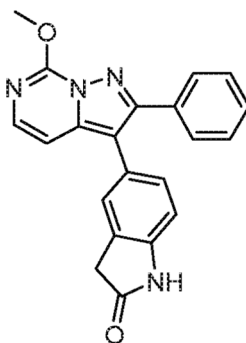
[0692]



[0693] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_2$, 389,5; m/z encontrado, 390,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,42 (br. s, 1H), 7,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 3H), 4,15 (br. d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,03 -1,87 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,53 (m, 2H)

Ejemplo 206: 5-(7-metoxi-2-fenilpirazolon[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

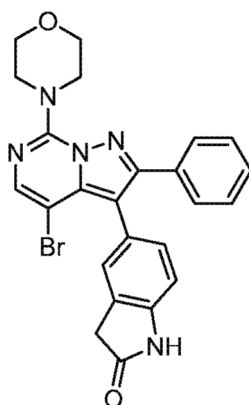
[0694]



[0695] El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (preparada de una manera análoga al Intermedio 28. MS (ESI): Calc. Para masa $C_{21}H_{16}N_4O_2$, 356,4; m/z encontrado, 357,0 $[M+H]^+$, 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10,47 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,49 (s, 2H)

Ejemplo 207: 5-(4-Bromo-7-morfolino-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

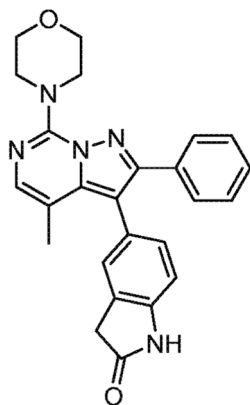
[0696]



[0697] A una solución enfríada (0°C) de 5-(7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona (Ejemplo 201, 180 mg, 0,44 mmol) en CH₃ se añadió CN (5 mL) NBS (86 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, EtOAc/heptano gradiente de 0 a 50%) proporcionó el compuesto del título (120 mg, 55%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₀BrN₅O₂, 489,1; m/z encontrado, 490,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ10,47 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 4H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,48 (s, 2H).

Ejemplo 208: 5-(4-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0698]



[0699] A una solución de 5-(4-bromo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona (Ejemplo 207, 10 mg, 0,22 mmol), tetrametilín (0,091 μL, 0,66 mmol), LiCl (190 mg, 0,44 mmol) en DMF se añadió Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (7,7 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, MeOH/DCM gradiente de 0 a 4%) proporcionó el compuesto del título (85 mg, 73%). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₃N₅O₂, 425,2; m/z encontrado, 426,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ10,48 (s, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 1,84 (s, 3H)

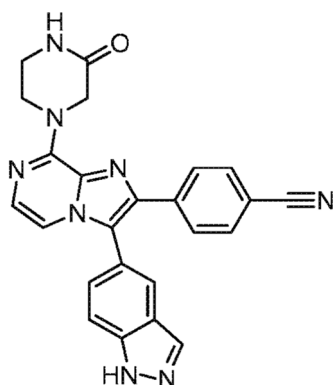
Ejemplo 209: 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzoniitrilo.

[0700]

5

10

15



[0701] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{18}N_8O$, 434,2; m/z encontrado, 450,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 13,39 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,86 - 7,63 (m, 5H), 7,36 (br s, 3H), 4,74 (br s, 2H), 4,54 (br s, 2H), 3,41 (br s, 2H).

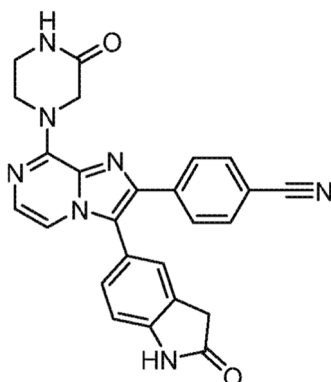
20 Ejemplo 210: 4-[3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo.

[0702]

25

30

35



40 **[0703]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}N_7O_2$, 449,2; m/z encontrado, 450,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,81 (br. d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,77 (br. d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 -4,49 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,42 -3,37 (m, 2H).

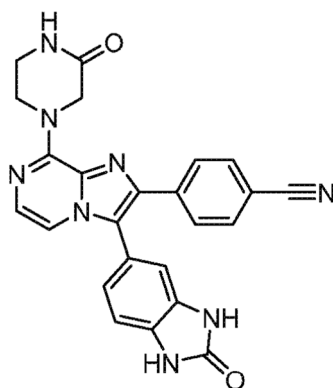
45 Ejemplo 211: 4-[3-(2-Oxo-1,3-dihydrobenzimidazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo

[0704]

50

55

60

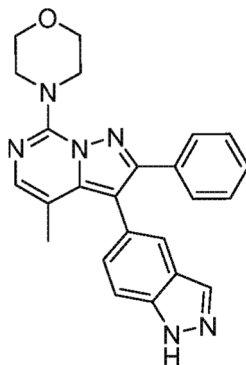


65 **[0705]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{18}N_8O_2$, 450,2; m/z encontrado, 451,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (br s, 2H), 8,12 (br s, 1H), 7,79 (br. d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (br. d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H),

7,00 (s, 1H), 4,72 (br s, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H).

Ejemplo 212: 4-[3-(1H-Indazol-5-IL-4-metilo-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina.

5 **[0706]**



Paso A: 4-(2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-IL-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 22) y 1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-indazol MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}N_6O_2$, 480,6; m/z encontrado, 481,0 $[M+H]^+$.

Paso B: 4-(4-Bromo-2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. A una solución enfriada (0°C) de 4-(2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (230 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo se añadió NBS (93 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 23°C. a la mezcla de reacción se añadió sat. ac. de $NaHCO_3$ y EtOAc. los extractos orgánicos se separaron, se separaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano 0/100 a 70/30) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (83 mg, 22% de rendimiento) que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

Paso C: 4-(4-metilo-2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. A una solución de 4-(4-bromo-2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (83 mg, 0,15 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,015 mmol) y Cs_2CO_3 (97 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió trimetilboroxina (0,025 mL, 0,18 mmol), mientras que bajo N₂. La reacción se agitó a 105°C durante 6 h. Se añadieron agua y EtOAc y se separaron los orgánicos. Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano 0/100 a 35/65) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (60 mg, 78%) que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

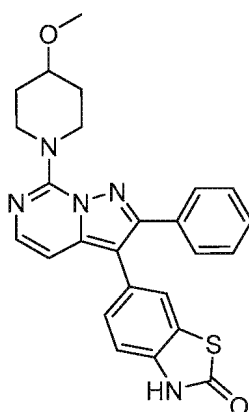
Paso D: 4-[3-(1H-indazol-5-ilo)-4-metilo-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina. A una solución de 4-(4-metilo-2-fenilo-3-(1-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-1H-indazol-5-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (60 mg, 0,12 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió HCl al 37% (0,03 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió $NaHCO_3$ y EtOAc sat. aq. Los orgánicos se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO_2 , EtOAc en heptano 0/100 a 35/65) proporcionó el compuesto del título que se cristalizó con DIPE para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,2 mg, 12%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O$, 410,2; m/z encontrado, 411 $[M+H]^+$. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 4H), 3,85 (d, J = 6,3 Hz, 8H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 213: 6-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

55 **[0707]**

60

65

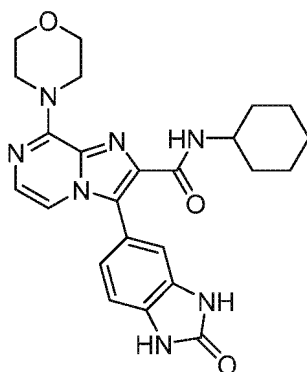


Paso A: 6-(7-(4-metoxi-piperidino)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 a partir de 3-bromo-7-(4-metoxipiperidino-1-ilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 23) y 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (Intermedio 25). MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{37}N_5O_3$ SSi, 587,8; m/z encontrado, 588,0 $[M+H]^+$.

Paso B: 6-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona. Una solución de 6-(7-(4-metoxipiperidino-1-ilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (79 mg, 0,15 mmol) en 4N HCl en dioxano (0,75 mL, 3,0 mmol) se agitó durante la noche a 23°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron 6,0 N de NaOH hasta pH = 10. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 23°C. saturada de NH_4Cl se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación HPLC de fase inversa [47% (25 mM NH_4HCO_3)-53% (MeCN: MeOH (1:1, v/v))] en [18% (25 mM NH_4HCO_3)-82% (MeCN: MeOH (1:1, v/v) proporcionó el compuesto del título (6,7 mg, 23%) MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_2S$, 457,2; m/z encontrado, 458 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,94 (br s, 1H), 7,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,13 (s, 2H), 6,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,47-4,27 (m, 2H), 3,69-3,44 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,76-1,53 (m, 2H)

Ejemplo 214: N-ciclohexilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0708]



Paso A. 3-Bromo-8-morfolinoimidazón[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}BrN_4O_3$, 327,1; m/z encontrado, $MH^+ = 326,0$ $[M+H]^+$.

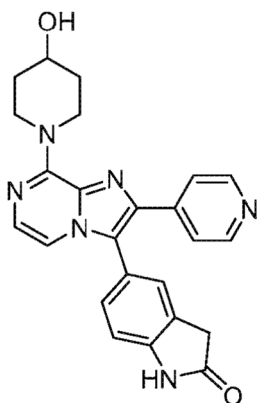
Paso B: 3-Bromo-N-ciclohexilo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida. A una solución de 3-bromo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico (250 mg, 0,764 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ciclohexilamina (0,176 mL, 1,53 mmol), HATU (581 mg, 1,53 mmol) y DIPEA (0,263 mL, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO_2 ; EtOAc en heptano 0/100 a 80/20) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (260 mg, 83%). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{22}BrN_5O_2$, 408,3; m/z encontrado, $MH^+ = 408,2$ $[M+H]^+$.

Paso C: N-ciclohexilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida. A una solución de 3-bromo-N-ciclohexilo-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (150 mg, 0,37 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (Intermedio 32, 239 mg, 0,92 mmol) en dioxano (2 mL) y solución saturada de Na_2CO_3 (1 μ L) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a 120°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas, luego más 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (338 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los combinados orgánicos se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO₂; solución 7M de amoníaco en metanol en DCM 0/100 a 5/95) proporcionó el compuesto del título que se purificó adicionalmente (RP HPLC, fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 um), móvil fase: gradiente de 80% 0,1% NH₄ CO₃H/NH₄OH solución de pH9 en agua, 20% CH₃CN a 0% 0,1% NH₄CO₃H/NH₄OH solución de pH9 en agua, 100% CH₃CN) para dar el compuesto del título (62 mg, 37%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₇N₇O₃, 461,2; m/z encontrado, MH⁺ = 462,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,20 (m, 1 H) 1,21 - 1,48 (m, 4 H) 1,52 - 1,64 (m, 1H) 1,65 - 1,90 (m, 4 H) 3,64 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 4,22 (br s, 4 H) 6,96 - 7,23 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,82 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H) 10,81 (br s, 2 H).

Ejemplo 215: 5-[8-(4-Hidroxi-1-pipendilo)-2-(4-piridi)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0709]



Paso A: 3-(ciclohexiloxi)pirazina-2-amina. A una solución agitada de ciclohexanol (14,8 mL, 140 mmol) en THF (126 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 5,62 g, 140 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 3-cloropirazina-2-amina (14 g, 108 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con agua. La suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16,8 g, 80,4%). MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₁₂N₃O, 193,2; m/z encontrado, MH⁺ = 194,1 [M+H]⁺.

Paso B: 8-(ciclohexiloxi)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ol. A una solución de 3-(ciclohexiloxi)pirazina-2-amina (13,2 g, 68,3 mmol) en DME (150 mL) se añadió bromoacetato de etilo (15,1 mL, 137 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío. El sólido bruto se suspendió en MeOH (150 mL) y se añadió trietilamina (14,3 mL, 102 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido gris (9,0 g, 56%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₅N₃O₂, 233,2; m/z encontrado, MH⁺ = 234,1 [M+H]⁺.

Paso C: 8-(Ciclohexiloxi)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo trifluorometanosulfonato. A una solución de 8-(ciclohexiloxi)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ol (9,0 g, 38,6 mmol) y K₂CO₃ (16,0 g, 116 mmol) en THF (157 mL) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (15,2 g, 42,4 mmol) la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C. durante 10 minutos la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío la purificación (FCC, SiO₂; EtOAc en heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (1,4 g, 9,9%) MS (ESI): masa calculada para C₁₃H₁₄F₃N₃O₄ S, 365,3; m/z encontrado, MH⁺ = 366,1 [M+H]⁺.

Paso D: 8-(ciclohexiloxi)-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 8-(ciclohexiloxi)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo trifluorometanosulfonato (1,35 g, 3,70 mmol), piridina-4-ácido ilborónico (681 mg, 5,54 mmol), K₂CO₃ (1,28 g, 9,24 mmol) en 1,4-dioxano (57 mL) y, se añadió agua (27 mL) PdCl₂(dppf) (270 mg, 370 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h., se enfrió la mezcla de reacción, y se extrajo con AcOH y agua. Los orgánicos se separaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación (FCC, SiO₂; 10% 2M NH₃ MeOH en DCM/DCM 0/100 a 2/98) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (1,02 g, 69,4%). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₈N₄O, 294,4; m/z encontrado, MH⁺ = 295,2 [M+H]⁺.

Paso E: 3-bromo-8-(ciclohexiloxi)-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina. A una solución de 8-(ciclohexiloxi)-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina (1,02 g, 2,56 mmol) en DCM (12 mL) a 0°C se añadió NBS (456 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío, se volvió a disolver en EtOAc y se basificó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. La purificación (FCC, SiO₂; 7M NH₃ en MeOH/DCM 0/100 a 4/96)

proporcionó el compuesto del título como un sólido negro (610 mg, 49,1%). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}BrN_4O$, 373,3; m/z encontrado, $MH^+ = 375,1 [M+H]^+$.

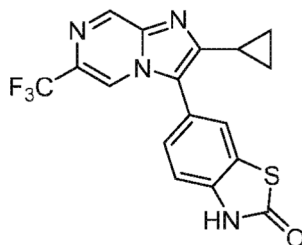
Paso F: 3-bromo-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ol. A una solución de 3-bromo-8-(ciclohexoxi)-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina (605 mg, 1,62 mmol) en MeOH (6,6 mL) se añadió HCl (6 M) en iPrOH, 0,81 mL, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con heptano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (496 mg, 81,3%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,11 (t, $J = 5,78$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 1 H) 8,25 (d, $J = 6,94$ Hz, 2 H) 8,92 - 8,98 (m, 2 H) 11,68 (d, $J = 5,20$ Hz, 1 H).

Paso G: 1-(3-Bromo-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperidina-4-ol. A una solución de 3-bromo-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ol (100 mg, 0,247 mmol) y BOP (142 mg, 0,321 mmol) en MeCN (1,2 mL) se añadieron DBU (0,11 mL, 0,742 mmol) y 4-hidroxipiperidina (30 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 24 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Se añadieron EtOAc y heptano al producto bruto y el precipitado resultante se eliminó por filtración. La capa orgánica se concentró una vez más al vacío y el sólido se trituró con Et_2O varias veces y luego se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 75%). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{16}BrN_5O$, 374,2; m/z encontrado, $MH^+ = 376,1 [M+H]^+$.

Paso H: 5-[8-(4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona. A una solución de 1-(3-bromo-2-(piridina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperidina-4-ol (85 mg, 0,28 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (58,9 mg, 0,227 mmol), K_3PO_4 (121 mg, 0,568 mmol) en 1,4 dioxano (3,5 mL) y agua (1,6 mL) se añadió $PdCl_2(dtbpf)$ (14,8 mg, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La purificación (RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μm , fase móvil: Gradiente de 81% en la solución de 10 mM NH_4CO_3H/NH_4OH pH9 en agua, 21% de CH_3CN a 64% de solución de NH_4CO_3H/NH_4OH pH9 10 mM en agua, 36% de CH_3CN) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 17%) MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O_2$, 426,2; m/z encontrado, $MH^+ = 427,2 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 - 1,60 (m, 2 H) 1,81-2,00 (m, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 3,62 - 3,72 (m, 2 H) 3,74-3,88 (m, 1H) 4,77 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H) 4,94 (br s, 2 H) 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 7,21-7,31 (m, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 8,43 - 8,55 (m, 2 H) 10,68 (s, 1 H).

Ejemplo 216: 6-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0710]



Paso A. 3-Bromo-2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrF_3N_3$, 306,08; m/z encontrado, $MH^+ = 306,0 [M+H]^+$.

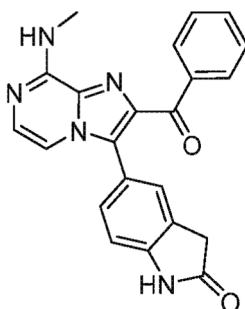
Paso B: 6-(2-ciclopropil-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona. A una solución de 3-bromo-2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina (producto del Paso A, 120 mg, 0,392 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (Intermedio 30), 176 mg, 0,431 mmol) en dioxano (4 μL) y Na_2CO_3 saturado (1 μL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (22,6 mg, 0,020 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 4 h, luego la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. La purificación (FCC, SiO_2 ; EtOAc/heptano 0/100 a 20/80) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (144 mg, 72,5%). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_3Si$, 506,6; m/z encontrado, $MH^+ = 507,1 [M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,69 (dd, $J = 7,5, 8,7$ Hz, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,24 a 1,17 (m, 2H), 1,10 a 1,2 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso C: 6-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona. Una solución de 6-(2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (130 mg, 0,257 mmol) en HCl (6M en iPrOH, 0,855 mL) y iPrOH (10 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla se enfrió, se inactivó con $NaHCO_3$ saturada³ solución (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. La purificación (FCC, SiO_2 ; EtOAc/heptano 0/100 a 50/50) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (58 mg, 60%). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{11}F_3N_4OS$, 376,1; m/z encontrado, $(M-H)^- = 375,0530$ (0,2 mDa) $[M+H]^+$. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ = 12,15 (s, 1H), 9,08 (d, $J =$

0,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,13-0,96 (m, 4H).

Ejemplo 217: 5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0711]



Paso A: Etilo 8-hidroxiimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. Una solución de 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (intermedio 43, producto del Paso A, 20 g, 89 mmol) en EtOH (367 mL) se agitó a 90°C durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g, 46%). MS (ESI): masa calculada para $C_9H_9N_3O_3$ 207,1; m/z encontrado, 208 $[M+H]^+$.

Paso B: 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato. A una suspensión de 8-hidroxiimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (3,00 g, 14,5 mmol) y BOP (8,33 g, 18,8 mmol) en MeCN (72 mL) se añadieron DBU (3,24 mL, 21,7 mmol) y MeSNa (1,22 g, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 h. El precipitado se filtró y se lavó con MeCN (20 mL). Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se agitó en EtOAc. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar un sólido blanco como el compuesto del título. El licor madre se concentró al vacío y el residuo se purificó (FCC, SiO_2 ; EtOAc/heptano 0/100 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco, se combinaron ambas porciones para dar el compuesto del título (2,4 g, 70%). MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3O_2$ S237,1; m/z encontrado, 238 $[M+H]^+$.

Paso C: 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico. A una suspensión de etilo 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato (2,4 g, 10 mmol) en THF (15 mL), MeOH (15 mL) y agua (3 mL) LiOH (363 mg, 15,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1,5 h. Luego, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (5 mL). La solución resultante se acidificó a pH 1 con HCl_3 m (acuoso) para formar un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 mL) y éter (20 mL), luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 86%). 1H RMN (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,1 (s, 3H), 7,82 (d, $J = 4,62$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 4,62$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 13,16 (br s, 1H).

Paso D: 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-cloruro de carbonilo. A una suspensión de 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico (1,79 g, 8,56 mmol) en DCM (10 mL) se añadió $SOCl_2$ (0,87 μ L, 12 mmol). La reacción La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso E: N-metoxi-N-metilo-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida. A una solución de cloruro de 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonilo en DCM (10 mL) se le añadió en porciones de sal de N,O-dimetilhidroxilamina HCl (1,0 g, 10 mmol) y DIPEA (4,4 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación (FCC, SiO_2 ; 7M NH_3 en MeOH/DCM 0/100 a 3/97) proporcionó el título compuesto como un sólido blanco (1,3 g, 61%). MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{12}N_4O_2S$ 252,0; m/z encontrado, 253 $[M+H]^+$.

Paso F: (8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona. A una solución de N-metoxi-N-metilo-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (1,2 g, 4,8 mmol) en THF (80 mL) a -78°C se añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M, 5,6 mL, 17 mmol) lentamente. La mezcla se continuó agitando a -78°C durante 1 h, luego se calentó a -40°C y se agitó durante 4 h. Se añadió lentamente otra porción de bromuro de fenilmagnesio (3 M, 4,0 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante otras 3 h. La mezcla resultante se inactivó con ac. NH_4Cl (10 mL) y concentrado al vacío. El residuo se extrajo con DCM/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. La purificación (FCC, SiO_2 ; NH_3 7 m en MeOH/DCM 0/100 a 1/99) proporcionó al compuesto del título un sólido blanco (720 mg, 56,2%). MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{11}N_3OS$ 269; m/z encontrado, 270 $[M+H]^+$.

Paso G: (3-Bromo-8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona. A una solución de (8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona (1,0 g, 3,7 mmol) en DCM (28 mL) se le añadió NBS (661 mg, 3,71 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título como una crema sólida (0,90 g, 69%). MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{10}BrN_3OS$ 347; m/z encontrado, 348 $[M+H]^+$.

Paso H: (3-bromo-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona. A una solución de (3-

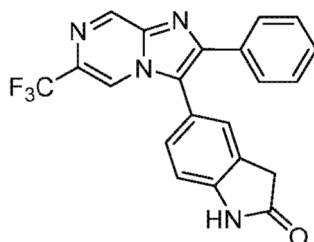
bromo- 8-(metiltio)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona (4,1 g, 12 mmol) en DCM a 0°C se añadió *m*CPBA (4,1 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió *m*CPBA (4,1 g, 24 mmol) se añadió en porciones (1g por hora). A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por acuosa Na₂S₂O₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,45 g, 83,1%). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₀BrN₃O₃ S379; m/z encontrado, 380 [M+H]⁺.

Paso I: (3-bromo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona. Una solución de (3-bromo-8-(metilsulfonilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo) (fenilo)metanona (300 mg, 0,789 mmol) y metilamina (2M en THF, 0,79 mL, 1,6 mmol) en THF(3 mL) se agitó a 100°C durante 5 h. La solución resultante se concentró al vacío. La purificación (FCC, SiO₂; EtOAc/heptano 0/100 a 60/40) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (195 mg, 74,6%). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₁N₄O 330; m/z encontrado, 331 [M+H]⁺.

Paso J: 5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona. A una solución agitada de (3-bromo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo)(fenilo)metanona (100 mg, 0,302 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (156 mg, 0,604 mmol) en dioxano (2 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (0,5 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmol) bajo N₂. La mezcla se sometió a microondas a 120°C durante 20 minutos, luego la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con MeOH, se filtró y el precipitado se trató con HCl en éter para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl (48 mg, 38%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₇N₅O₂ 383,1; m/z encontró 384,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ3,11 (br d, *J* = 4,2 Hz, 3 H) 3,55 (br s, 2 H) 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H) 7,35 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 3 H) 7,61-7,68 (m, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 2 H) 9,41 (br s, 1 H) 10,66 (s, 1 H).

Ejemplo 218: 5-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

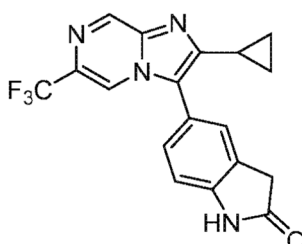
[0712]



[0713] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del ejemplo 1 omitiendo los pasos C, E y F. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₃F₃N₄O 394,1; m/z encontrado, 395,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ10,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,6, 7,9 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H).

Ejemplo 219: 5-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0714]



[0715] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 omitiendo los pasos C, E y F. MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₃F₃N₄O 358,1; m/z encontrado, 359,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ10,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,80-7,38 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,25-2,07 (m, 1H), 1,27-0,86 (m, 4H).

Ejemplo 220: 5-[2-*terc*-butilo-8-(4-oxo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.

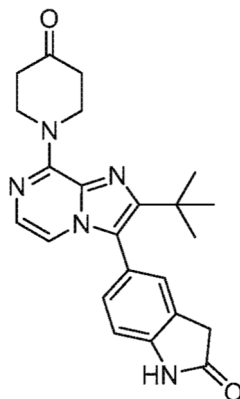
[0716]

5

10

15

20



[0717] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 109. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 403,2; m/z encontró 404,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 -1,28 (m, 9 H) 2,59 - 2,69 (m, 4 H) 3,60 (s, 2H) 4,53 - 4,66 (m, 4 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 3 H) 10,52 -10,90 (m, 1 H).

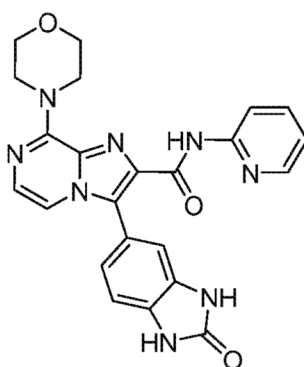
25 Ejemplo 221: 8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(2-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida.

[0718]

30

35

40



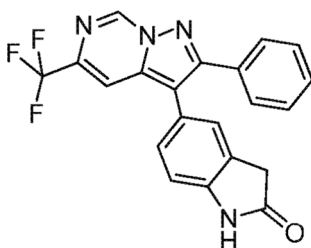
45 [0719] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_8O_3$ 456,2; m/z encontrado 457,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,68 -3,95 (m, 4 H) 4,27 (br s, 4 H) 7,01-7,29 (m, 4 H) 7,42 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 7,71-7,94 (m, 1 H) 8,11 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H) 8,27 - 8,45 (m, 1 H) 9,95 (s, 1 H) 10,81 (br s, 1 H) 10,88 (br s, 1 H).

50 Ejemplo 222: 5-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0720]

55

60

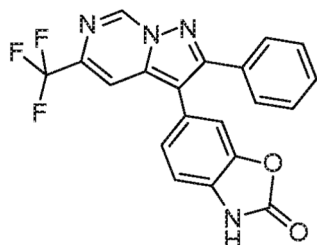


65 [0721] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 17). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{13}F_3N_4O$ 394,1; m/z

encontrado, 395 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ10,44 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H).

Ejemplo 223: 6-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona.

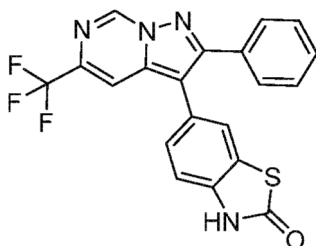
[0722]



[0723] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 17). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₁F₃N₄O₂ 396,1; m/z encontrado, 397 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ11,72 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 224: 6-[2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

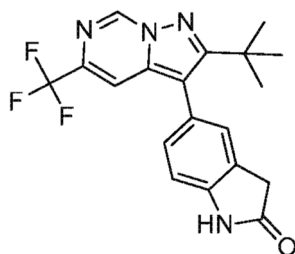
[0724]



[0725] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (intermedio 17). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₁F₃N₄OS 412,1; m/z encontrado, 413 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ11,95 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 2H).

Ejemplo 225: 5-[2-terc-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

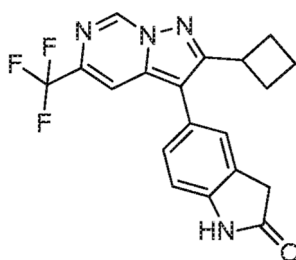
[0726]



[0727] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-(terc-butilo)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 11). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₇F₃N₄O 374,1; m/z encontrado, 375 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ9,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 226: 5-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

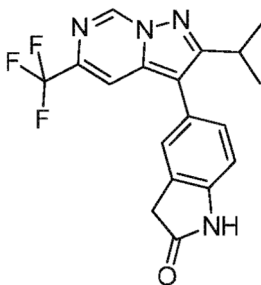
[0728]



[0729] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 12). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{15}F_3N_4O$ 372,1; m/z encontrado, 373 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,28 - 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 227: 5-[2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

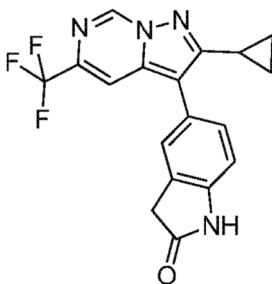
[0730]



[0731] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (intermedio 13). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{15}F_3N_4O$ 360,1; m/z encontrado, 361 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,34 (dq, $J = 13,9, 6,9$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 228: 5-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona.

[0732]

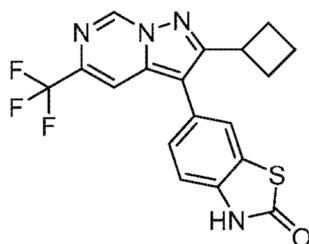


[0733] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 15). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ 358,1; m/z encontrado, 359 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 - 7,20 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,30 - 1,97 (m, 1H), 1,22 - 0,85 (m, 4H).

Ejemplo 229: 6-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0734]

5



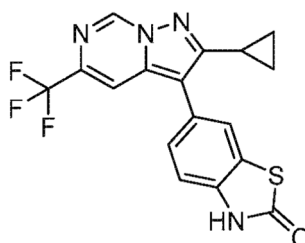
10

[0735] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 12). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{13}F_3N_4OS$ 390,1; m/z encontrado, 391 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,00 -3,76 (m, 1H), 2,38 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H), 2,19 -1,78 (m, 2H).

15

Ejemplo 230: 6-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

20

[0736]

25

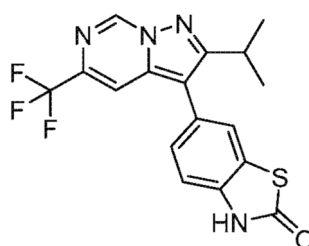
30

[0737] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 15). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{11}F_3N_4OS$ 376,1; m/z encontrado, 377 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H), 1,14 - 0,92 (m, 4H).

35

Ejemplo 231: 6-[2-Isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

40

[0738]

45

50

[0739] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 13). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{13}F_3N_4OS$ 378,1; m/z encontrado, 379 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 5H).

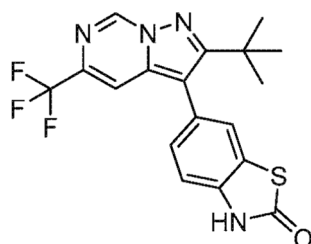
55

Ejemplo 232: 6-[2-*terc*-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

60

[0740]

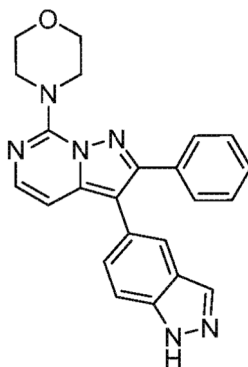
65



[0741] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-(*tert*-butilo)-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 11). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{15}F_3N_4OS$ 392,1; m/z encontrado, 393 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,23 (m, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 233: 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina.

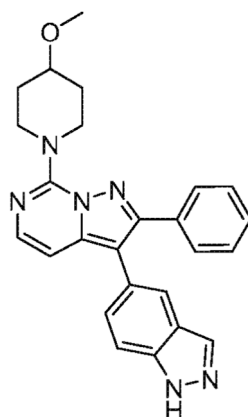
[0742]



[0743] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 22). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_6O$ 396,2; m/z encontrado, 397 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,87-3,76 (m, 4H).

Ejemplo 234: 3-(1H-Indazol-5-ilo)-7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

[0744]



[0745] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-7-(4-metoxipiperidina-1-ilo)-2-fenilpirazolo[1,5-c]pirimidina (Intermedio 23). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}N_6O$ 424,2; m/z encontrado, 425 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, $J = 9,0$ Hz, 3H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,49-4,28 (m, 2H), 3,70-3,43 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 2H).

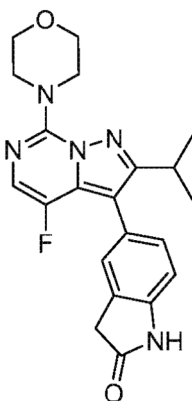
Ejemplo 235: 5-(4-fluoro-2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0746]

5

10

15



[0747] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (intermedio 27). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}FN_5O_2$ 395,4; m/z encontrado, 395,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (br s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,24-3,11 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

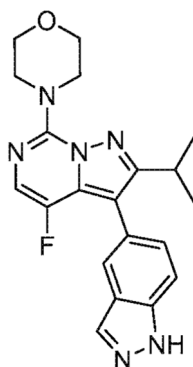
25 Ejemplo 236: 4-[4-fluoro-3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina.

[0748]

30

35

40



[0749] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-4-fluoro-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 27) MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}FN_6O$ 380,2; m/z encontrado, 381 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,81 (s, 8H), 3,27-3,12 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

45 Ejemplo 237: 3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina.

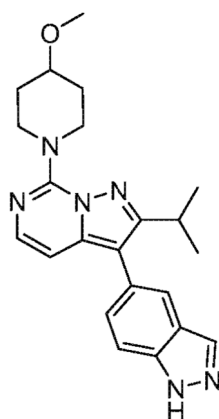
[0750]

50

55

60

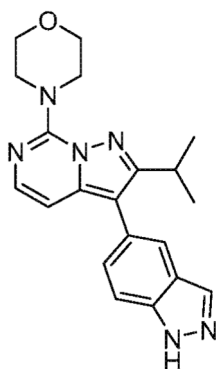
65



[0751] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 164 usando 3-bromo-2-isopropilo-7-(4-metoxipiperidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina (intermedio 24). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_6O$ 390,2; m/z encontrado, 391 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,69-3,41 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 2H), 1,61 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 238: 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina.

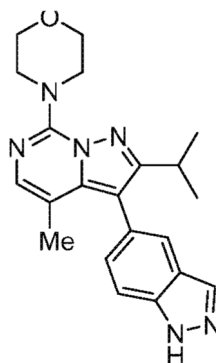
[0752]



[0753] El compuesto del título se preparó de una analgous manera a la del Ejemplo 164 usando 4-(3-bromo-2-isopropilpirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo)morfolina (Intermedio 25). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_6O$ 362,2; m/z encontrado, 363 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 239: 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-4-metilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina.

[0754]



[0755] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 212. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_6O$ 376,2; m/z encontrado, 377 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,81 (s, 8H), 3,07-2,89 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,28-1,09 (m, 6H).

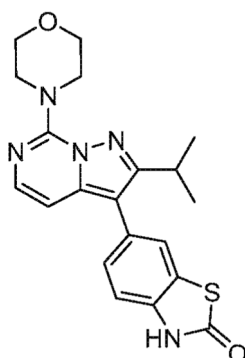
[0756] Ejemplo 240-Ejemplo 244 se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 213.

Ejemplo 240: 6-(2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0757]

5

10



15 **[0758]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 213. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_2$ 395,1; m/z encontrado, 396 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (br s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,58 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,27-3,19 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

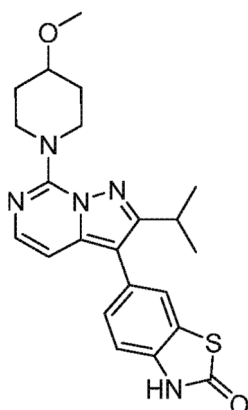
20 Ejemplo 241: 6-[2-Isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0759]

25

30

35



40 **[0760]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 213. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$ 423,2; m/z encontrado, 424 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,50-4,22 (m, 2H), 3,65-3,43 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,1,3-1,88 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

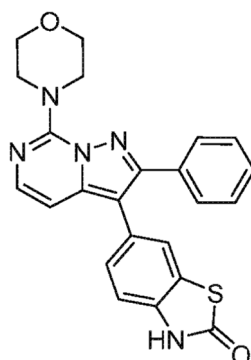
45 Ejemplo 242: 6-(7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0761]

50

55

60



65 **[0762]** El compuesto del título se preparó de una manera análogo al Ejemplo 213. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}N_5O_2S$ 429,1; m/z encontrado, 430 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,55 (s, 3H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,14 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H).

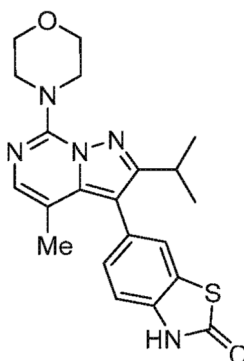
Ejemplo 243: 6-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0763]

5

10

15



[0764] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 213. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ 409,2; m/z encontrado, 410 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,08-2,88 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 244: 5-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona.

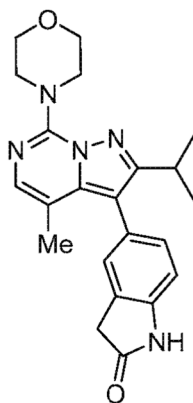
25

[0765]

30

35

40



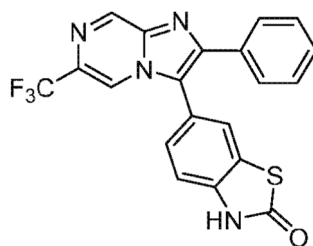
[0766] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 213. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2$ 391,2; m/z encontrado, 392 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,53 (s, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,07-2,86 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 245: 6-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona.

[0767]

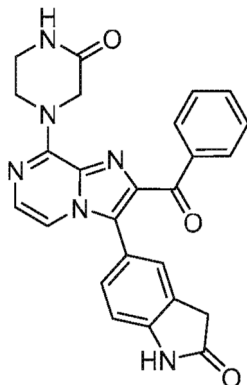
55

60

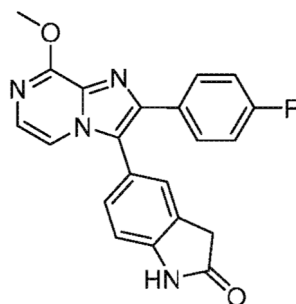


[0768] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 216. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{11}F_3N_4OS$ 412,1; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 1,7, 8,1$ Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H).

65

Ejemplo 246: 5-[2-benzoilo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.**[0769]**

[0770] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 217. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}N_6O_3$ 452,2; m/z encontrado, 453,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,47 (m, 4 H) 4,44 (br t, $J = 4,5$ Hz, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 7,33 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H) 7,51 (m, $J = 4,0, 4,0$ Hz, 3 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 8,06 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 2 H) 8,12 (br s, 1 H) 10,67 (s, 1 H).

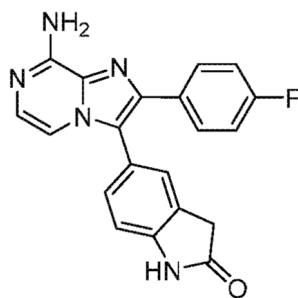
Ejemplo 247: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.**[0771]**

Paso A: 3-Bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina. Una suspensión de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47; 500 mg, 1,53 mmol) en MeOH/DCM (1:1, 10 mL) fue tratado con metóxido de sodio (414 mg, 7,66 mmol) en un tubo sellado. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los combinados orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (472 mg, 96%). MS (APCI): masa calculada para $C_{13}H_9BrFN_3O$ 321,0; m/z encontrado, 321,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,04-4,34 (m, 3 H) 7,12 a 7,21 (m, 2 H) 7,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H) 8,06 - 8,20 (m, 2 H)

Paso B: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona. Una suspensión de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina (236 mg, 0,732 mmol), éster de pinacol de oxindol-5-ácido borónico (247 mg, 0,952 mmol) en dioxano/etanol (1:1, 13 mL) y Na_2CO_3 1 M (3,66 mL) dentro de un vial de microondas de 20 mL se trató con $PdCl_2(PH_3P)_2$ (25,7 mg, 0,0366 mmol) y ciclohexilo JohnPhos (15,4 mg, 0,0440 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto bruto se adsorbió sobre SiO_2 y se purificó (FCC, SiO_2 , 1 a 2% de MeOH/DCM) para producir un sólido (117 mg, 21%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{15}FN_4O_2$ 374,1; m/z encontrado, 375,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,57 (s, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,18 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H) 7,28 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 3 H) 10,67 (s, 1 H).

Ejemplo 248: 5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona.**[0772]**

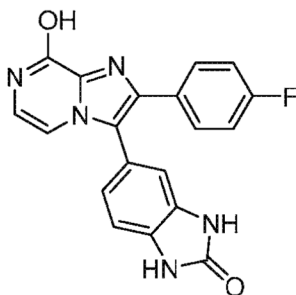
65



[0773] Una suspensión de-bromo-2-3 (4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (Ejemplo 87, Paso A; 250 mg, 0,814 mmol), oxindol-5-ácido borónico de éster de pinacol (274 mg, 1,06 mmol) en dioxano/etanol (1:1, 13 mL) y Na_2CO_3 1 M (4,1 mL) dentro de un vial de microondas de 20 μL se trató con $\text{PdCl}_2(\text{PH}_3\text{P})_2$ (28,6 mg, 0,041 mmol) y ciclohexilo JohnPhos (17,1 mg, 0,049 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre SiO_2 y se purificó (FCC, SiO_2 , 2 a 5% de MeOH/DCM) para producir un sólido (50 mg, 17%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}$ 359,1; m/z encontrado, 360,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 2 H) 6,94 - 7,03 (m, 3 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 7,25 (br d, $J = 4,9$ Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 2 H) 10,64 (br s, 1 H).

Ejemplo 249: 5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

[0774]

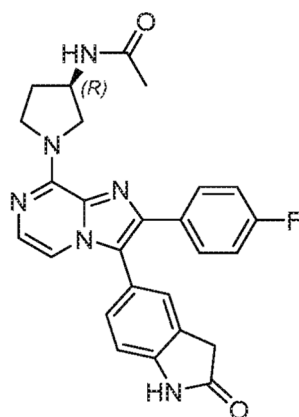


Paso A: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona. Una suspensión de 3-bromo-2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina (Ejemplo 247, Etapa B; 290 mg, 0,90 mmol), ácido 2-hidroxibenzimidazol-5-ácido borónico el éster de pinacol (281 mg, 1,08 mmol) y DIPEA (0,47 mL, 2,7 mmol) en dioxano/agua (3:1, 8 mL) dentro de un vial de microondas de 20 μL se trató con $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37,0 mg, 0,045 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El producto bruto se adsorbió en SiO_2 y se purificó (FCC, SiO_2 , 2 a 6% MeOH/DCM) y se volvió a purificar mediante RP HPLC (fase estacionaria: Eclipse XDB C18 150*4,6 mm 5 μm , fase móvil: agua/MeCN 65:35) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (117 mg, 21%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$ 375,1; m/z encontrado, 376,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B: 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona. Una suspensión de 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona (82 mg, 0,218 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con HCl acuoso 6 M (2 mL, 12,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaOH 3,0 N (4,5 mL) hasta pH ~10 y se diluyó con agua (20 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua (20 mL) y Et_2O (30 mL), y se secó *por medio de vacío* para producir un sólido (63 mg, 80%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2$ 361,1; m/z encontrado, 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,60 (br s, 2 H) 6,29 - 7,38 (m, 7 H) 7,66 (br s, 2 H).

Ejemplo 250: N-[(3R)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida.

[0775]



Paso A: N-[(3R)-1-[3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida. Una suspensión de 3-bromo-8-cloro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina (Intermedio 47; 300 mg, 0,919 mmol) y DIPEA (0,32 mL, 1,84 mmol) en isopropanol (5 mL) se trató con (3R)-(+)-3-acetamidopirrolidina (177 mg, 1,38 mmol) en un tubo sellado. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 16 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con sat. NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituroó con Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O (20 mL) y se secó por medio de vacío para producir un sólido (341 mg, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ2,00 - 2,02 (m, 3 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 2,32 (td, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 1 H) 4,03 - 4,40 (m, 4 H) 4,61 - 4,77 (m, 1 H) 5,75 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,39 - 7,50 (m, 2 H) 8,05 - 8,17 (m, 2 H).

Paso B: N-[(3R)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida. Una suspensión de N-[(3R)-1-[3-bromo-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida (225 mg, 0,538 mmol), éster de pinacol de oxindol-5-ácido borónico (181 mg, 0,699 mmol) en dioxano/etanol (9 µL, 1:1) y 1M Na₂CO₃ (2,69 mL) dentro de un vial de microondas de 20 mL se trató con PdCl₂(PH₃P)₂ (18,9 mg, 0,0269 mmol) y ciclohexilo JohnPhos (11,3 mg, 0,0323 mmol) y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó en microondas a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó (FCC, SiO₂, 4 a 8% de MeOH/DCM). Luego, por RP HPLC (fase estacionaria: Eclipse XDB C18 150 *4,6 mm 5 µm, fase móvil: agua/MeCN 65:35) para producir un sólido (60 mg, 25%). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₃FN₆O₂ 470,2; m/z encontrado, 471,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ1,84 (s, 3 H) 1,87 - 2,05 (m, 1 H) 2,11-2,30 (m, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 3,66 - 4,63 (m, 5 H) 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,11-7,42 (m, 5 H) 7,64 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 2 H) 8,19 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H).

Ensayos biológicos

Ensayo de flujo de calcio

[0776] Este ensayo se utilizó para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad del receptor de AMPA dependiente de TARP γ8. El receptor AMPA es un canal catiónico no selectivo activado por glutamato. Los receptores de glutamato ionotrópico normalmente se desensibilizan demasiado rápido para permitir la entrada de calcio detectable en un ensayo FLIPR (Strange et al. (2006). "Functional characterisation of homomeric ionotropic glutamate receptors GluR1-GluR6 in a fluorescence-based high throughput screening assay." *Comb Chem High Throughput Screen* 9 (2):147-158). Sin embargo, esta desensibilización es incompleta, y una importante corriente de estado estable se mantiene en la presencia sostenida de glutamato (Cho et al. (2007). "Two families of TARP isoforms that have distinct effects on the kinetic properties of AMPA receptors and synaptic currents" *Neuron* 55 (6): 890-904).

[0777] Se usó un ensayo in vitro para determinar la potencia de los compuestos de ensayo como inhibidores de la respuesta de glutamato del canal formado por GluA1o-γ8. Para garantizar una estequiometría 1:1 de subunidades GluA1o y γ8 en el canal expresado, Se usó una fusión de los ADNc para GRIA1o y CACNG8. Siguiendo a Shi et al (2009) "The stoichiometry of AMPA receptors and TARPs varies by neuronal cell type I". *Neuron* 62 (5): 633-640), el C-terminal del ADNc para GRIA1o se fusionó con el N-terminal del ADNc durante γ8. La secuencia de enlace fue QQQQQQQQEFAT. Los canales expresados con esta construcción parecen tener propiedades similares a los canales formados por la coexpresión de GRIA1o con un exceso de CACNG8 (Shi et al. 2009). Se generó una línea celular clonal en células HEK293 que expresaba esta construcción de manera estable, con un marcador de selección de gineína, para usar en este ensayo.

[0778] Las células que expresaban la construcción de fusión GRIA1o-ACNG8 se cultivaron en una monocapa en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos. Se lavaron con tampón de ensayo (NaCl 135 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 3 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, 300 mOs) usando un lavador de placas Biotek EL405. Luego, las células se cargaron con un tinte sensible al calcio (Calcio-5 o Calcio-6, Dispositivos Moleculares) y los

compuestos de prueba en un rango de concentraciones. El flujo de calcio después de la adición de glutamato 15 μm se controló usando un Molecular Devices FLIPR Tetra.

5 **[0779]** La fluorescencia en cada pocillo se normalizó a la fluorescencia de los pocillos de control negativo y positivo. Los pocillos de control negativo no tenían compuestos añadidos, y los pocillos de control positivo se habían incubado con CP465022 10 μm (un antagonista del receptor de AMPA no selectivo de subtipo) (Lazzaro et al. (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist." *Neuropharmacology* 42 (2):143-153). Las respuestas al glutamato como funciones de las concentraciones del compuesto de prueba se ajustaron a una función logística de cuatro parámetros. Se consideró que el parámetro ajustado correspondiente al punto medio era la potencia de inhibición del compuesto. Los datos en la Tabla 3 a continuación ilustran la potencia observada para los compuestos descritos en este documento. $p\text{Cl}_{50}$ se refiere al logaritmo negativo de la Cl_{50} en molar.

10 **[0780]** Usando un protocolo similar, los compuestos también se probaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad del receptor de AMPA dependiente de TARP $\gamma 2$. Los compuestos que se probaron para la actividad del receptor TARP $\gamma 2$ AMPA tenían valores de $p\text{Cl}_{50}$ menores que 6.

Tabla 3.

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	GluR1- $\gamma 8$ $p\text{Cl}_{50}$
1	1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;	8,2
2	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3-metilo-fenol;	7,5
3	terc-butilo 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato;	6,2
4	4-[2-(3-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,2
5	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-piperazina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	5,9
6	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilpiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	6,3
7	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,3
8	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
9	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	6,7
10	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	9,2
11	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	9,4
12	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,4
13	1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;	9,7
14	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,8
15	4-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;	7,6
16	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	7,8
17	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,9
18	1-[4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;	9,1
19	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,4
20	5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	9
21	4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	9
22	5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,8
23	1-[4-[2-bencilo-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;	7,6
24	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,3
25	2-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano;	8,1
26	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,3

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1-γ8 pCl ₅₀	
5	27	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;	8,5
	28	4-[8-(4,4-Difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	6,8
10	29	4-[8-(3,3-Difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,5
	30	4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	7,1
	31	4-[3-(1H-benzimidazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	6,2
15	32	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
	33	4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;	9,7
20	34	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,9
	35	5-[2-(3,4-Difluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
25	36	4-[2-bencilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;	9,5
	37	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,5
	38	5-[2-bencilo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9
30	39	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilmorfolin-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,1
	40	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(2-oxopirrolidina-3-ilo)amino]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,6
35	41	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,2
	42	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,1
	43	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(3S)-3-metilmorfolin-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,2
40	44	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[(3R)-3-metilmorfolin-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,1
	45	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9
45	46	5-[8-[Ciclopropilo (metilo)amino] -2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,3
	47	5-[8-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,4
50	48	(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,9
	49	(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,1
	50	5-[8-(3,3-dimetilmorfolin-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,5
55	51	5-[8-(dietilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,4
	52	(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	53	(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
60	54	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,5
	55	5-[8-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4; 5] decano-8-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
	56	5-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	8,1
65	57	5-(2-ciclopentilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	7,8

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1- γ 8 pCl ₅₀	
5	58	5-[8-(Azetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	59	5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
10	60	5-[8-(3,3-Difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	61	5-[8-(3-cloroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	62	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilsulfonilacetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8
15	63	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
	64	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-(hidroximetilo)azetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,1
20	65	5-(8-Morfolino-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	9,8
	66	1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]azetidina-3-carbonitril;	8,4
	67	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-3-metilo-azetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,9
25	68	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	10
	69	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-[3-hidroxi-3-(trifluorometilo)azetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9
30	70	(trans)-5-[8-(3-Fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,8
	71	5-[8-(3,3-Difluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,6
	72	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metoxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,9
35	73	(cis)-5-[8-(3-F) uoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,5
	74	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-fluoro-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	10,1
40	75	5-[8-(4-Fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	10,2
	76	5-[8-[4-(Fluorometilo)-1-piperidilo] -2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,6
	77	5-[8-[4-(2-fluoroetilo)-1-piperidilo] -2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,4
45	78	5-[8-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,7
	79	5-[8-(6-Oxa-3-azabicyclo[3; 1; 1] heptano-3-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
50	80	5-[8-(5-Azaspino[2,3]hexan-5-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,2
	81	5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,4
55	82	5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	9,5
	83	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,9
	84	4-[2-(2-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,2
	85	4-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;	6,7
	86	5-(2-terc-butilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	6,8
60	87	5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	6,4
	88	5-[2-terc-butilo-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,9
65	89	5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,7

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1-γ8 pCl ₅₀	
5	90	5-(2-ciclobutilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	6,7
	91	5-(2-ciclopropilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	6,3
	92	1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-1,4-diazepano-1-ilo]etanona;	7,6
10	93	N-[1-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-4-piperidilo]acetamida;	7,5
	94	1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;	8,5
	95	4-[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	7,5
15	96	4-[2-[(3-fluorofenilo)metilo]-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,7
	97	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	8,4
	98	N-[(3S)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-3-ilo]acetamida;	8,6
20	99	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	7,6
	100	N-[(3R)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-3-ilo]acetamida;	7,9
	101	5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	9,3
25	102	4-[8-Morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	8,7
	103	4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	9,1
	104	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;	8,2
30	105	4-[8-Morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	8,9
	106	4-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	8,3
35	107	4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzotriazol-2-ona;	8,6
	108	5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzotiazol-2,2-dióxido;	7,8
40	109	5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	10,2
	110	5-(8-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	8,9
	111	5-(8-(2,4-dimetilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	8,8
45	112	terc-butilo 4-(2-bencilo-5-bromo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato;	9,1
	113	5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	9,5
50	114	5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	8,7
	115	5-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	
	116	6-(2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;	8,5
55	117	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-2,2-dióxido;	8,4
	118	6-[2-(4-Fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	9,5
60	119	1-[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-4-ol	8,5
	120	6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona;	7
65	121	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-benzimidazol-2-amina;	6,2

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1-γ8 pCl ₅₀	
5	122	3-fluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,5
	123	4-[3-(3-Fluoro-1H-indol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;	6,9
10	124	6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,4-dihidro-3,1-benzoxazina-2-ona;	8,1
	125	6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-quinolina-2-ona;	7,4
	126	4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;	7,3
15	127	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonyl-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,4
	128	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfinil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,2
	129	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,7
	130	1-[4-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilo]etanona;	6,8
20	131	5-(8-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	8,1
	132	5-[8-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,2
	133	5-[2-(4-Fluorofenilo)-8-metilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona	6,6
	134	5-(2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	6,8
25	135	5-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	7
	136	3,3-difluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,4
	137	8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	8,2
30	138	3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,7
	139	N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,6
35	140	8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,7
	141	5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,1
	142	N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida	7,5
40	143	3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,7
	144	8-(Dimetilamino)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	8,2
45	145	N-metilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	6,3
	146	N-ciclopropilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	6,5
50	147	8-Morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida	6,3
	148	3-(4-Hidroxifenilo)-8-morfolino-N-propil-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida	6,2
	149	8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-N-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	8,4
55	150	N-[(3S)-1-[2-(4-Fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;	8,5
	151	[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;	7,9
	152	5-[2-benzoilo-8-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,4
	153	5-(2-benzoilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	9,5
60	154	5-[2-benzoilo-8-(4-hidroxil-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	155	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxiimino-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,1
65	156	6-(2-benzoilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;	8,9

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1-γ8 pCl ₅₀	
5	157	5-[2-benzoílo-8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,6
	158	5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-benzoílo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,3
10	159	[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;	8,1
	160	5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,5
	161	5-(5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona	8,2
15	162	5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona	8,4
	163	5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,9
	164	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3
20	165	5-(2-terc-butilpirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;	<5
	166	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
	167	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,6
25	168	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,9
	169	5-[7-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,8
	170	5-[7-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,2
30	171	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,9
	172	5-[7-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,8
35	173	6-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;	8,9
	174	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-oxo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	10,1
	175	5-[2-(4-Fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,2
40	176	5-[7-(3,3-Difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,5
	177	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(3-metilmorfolin-4-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
45	178	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-2,2-dióxido;	8,7
	179	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,2
	180	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-[3-(hidroximetilo)azetidina-1-ilo]pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,7
50	181	5-[2-terc-butilo-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,7
	182	5-(2-terc-butilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]piridina-3-ilo)indolina-2-ona;	7,2
	183	5-[2-terc-butilo-7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,2
55	184	5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxi-3-metilo-azetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,5
	185	5-(2-(4-Fluorofenilo)-8-(1,2,6-triazaspiro[2; 5] oct-1-en-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;	9,8
60	186	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
	187	5-[7-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,8
65	188	5-[7-(4-Fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,3

(Continuación)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	GluR1-γ8 pCl ₅₀	
5	189	5-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,8
	190	5-[2-(4-Fluorofenilo)-7-(4-fluoro-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,7
10	191	5-[7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,6
	192	5-[7-(ciclopentoxi)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,1
	193	trans-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,5
15	194	5-(7-isopropoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,5
	195	5-[2-ciclopentilo-7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona	6,5
	196	5-[2-ciclopentilo-7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,8
20	197	5-[7-[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,9
	198	5-(5-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,5
	199	5-[2-terc-butilo-7-(6-oxa-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,5
25	200	5-[7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,5
	201	5-(7-Morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9
	202	5-[7-[(3R)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	8,6
30	203	5-(2-ciclopentilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,2
	204	(cis)-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona	8,9
	205	5-[2-ciclopentilo-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,2
35	206	5-(7-metoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,4
	207	5-(4-Bromo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,4
	208	5-(4-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	9,9
	209	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;	8,7
40	210	4-[3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;	7,7
	211	4-[3-(2-Oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;	8,4
45	212	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-4-metilo-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;	10,1
	213	6-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	10,2
50	214	N-ciclohexilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,5
	215	5-[8-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,4
	216	6-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	6,3
55	217	5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,2
	218	5-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,0
	219	5-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	5,2
	220	5-[2-terc-butilo-8-(4-oxo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,2
60	221	8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-N-(2-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;	7,5
	222	5-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,9
65	223	6-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;	6,3

(Continuación)

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	GluR1- $\gamma 8$ pCl ₅₀	
5	224	6-[2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	7,7
	225	5-[2-terc-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,3
	226	5-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	6,1
10	227	5-[2-Isopropil-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	5,8
	228	5-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;	4,4
	229	6-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	7,8
15	230	6-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	6,4
	231	6-[2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	7,2
	232	6-[2-terc-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	6,5
20	233	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;	9,4
	234	3-(1H-Indazol-5-ilo)-7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina;	9,2
	235	5-(4-fluoro-2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;	6,3
25	236	4-[4-fluoro-3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;	6,8
	237	3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina;	6,9
30	238	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;	6,4
	239	4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-4-metilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;	7,4
	240	6-(2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	7,8
35	241	6-[2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	8,6
	242	6-(7-Morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	10,3
40	243	6-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	8,4
	244	5-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;	7,1
	245	6-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;	7,9
45	246	5-[2-benzoílo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,5
	247	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	7,1
	248	5-[8-Amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;	5,3
50	249	5-[2-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona; y	5,8
	250	N-[(3R)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida.	7,4
55	NT significa no probado		

Ensayo de electrofisiología

[0781] Los efectos de los compuestos seleccionados sobre endógeno $\gamma 8$ que contiene corrientes de los receptores AMPA se evaluó usando electrofisiología de células completas en neuronas del hipocampo de ratón disociado de forma aguda. Se eligió el hipocampo para este ensayo, ya que CACNG8 (la proteína codificada por este gen es una proteína reguladora de receptor AMPA transmembrana de tipo I, es decir, TARP) se enriquece preferentemente en esta región del cerebro (Tomita et al. (2003). "Functional studies and distribution define a family of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins." J Cell Biol 161 (4): 805-816,2003).

[0782] Los hipocampos se diseccionaron de ratones C577negro6 a las 4-12 semanas posnatales, siguiendo el

protocolo descrito por Brewer (Brewer, GJ (1997). "Isolation and culture of adult rat hippocampal neurons". Journal of Neuroscience Methods 71 (2):143-155). El siguiente es un breve resumen del procedimiento. Los ratones fueron asfixiados con CO₂ y luego se decapitaron. El cerebro se extrajo rápidamente, luego se colocó en medio HABG helado. La receta para el medio HABG fue: Hibernar A suplementado con B27 al 2% y Glutamax 0,5 mM (todos los reactivos de Life Technologies). Los hipocampos se microdisecionaron de los cerebros, luego se lavaron con HABG sin calcio (Hibernar A menos calcio, BrainBits; 2% B27, Life Technologies; glutamax 0,5 mM, Life Technologies).

[0783] Los hipocampos se transfirieron luego a HABG sin calcio, suplementado con 2 mg/ml de papaína (Worthington Biochemical). Se incubaron a 30°C en un rodillo durante 40 minutos, luego se trituraron suavemente con una pipeta de vidrio pulido al fuego. El sobrenadante que contenía las neuronas disociadas se recogió, luego se centrifugó durante 2 minutos a 200 g. El sedimento celular se recogió y luego se resuspendió en 8 mL de HABG. Las células vivas se contaron, luego se colocaron en placas sobre cubreobjetos de vidrio de 12 mm en HABG (2 mL) en placas de 24 pocillos a una densidad de 50-100 células por cubreobjetos. Estas células se mantuvieron a temperatura ambiente hasta su uso.

[0784] La electrofisiología de células enteras se realizó usando tubos capilares de vidrio de 1,5 mm de diámetro (World Precision Instruments TW150-4), llevados a una punta fina con un extractor de micropipetas Sutter P-97. El tampón intracelular fue KF 90 mM, KCl 30 mM, HEPES 10 mM y EGTA 5 mM, pH 7,4, 290 mOs. El tampón extracelular era NaCl 135 mM, KCl 4 mM, 2 mM CaCl₂, MgCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, a 300 mOs. Las resistencias de punta abierta de las micropipetas que usan estas soluciones fueron 2-4M Ω. Los registros de células enteras de los cuerpos celulares de neuronas se realizaron en modo de amortiguación de voltaje usando un amplificador Axon Axopatch 200B. La corriente de célula completa se midió manteniendo el interior de la célula a -60 mV, usando un filtro de paso bajo de 5 kHz. Las células se perfundieron continuamente a través de barriles de vidrio cuadrados de 7 mm utilizando un dispositivo de conmutación de solución controlado por solenoide (Wamer Instruments, PF-77B). Se midió la corriente máxima en respuesta a una exposición de 500 ms a glutamato 10 mM cada 5 segundos, antes y después de la exposición al compuesto de prueba.

[0785] Para el análisis, la corriente de pico media de 5 trazas en la presencia del compuesto de prueba se dividió por la media de corriente de pico de 5 trazas antes de la adición del compuesto de ensayo. Los compuestos se probaron en concentraciones al menos diez veces más altas que su potencia estimada en el ensayo de flujo de calcio, para asegurar una ocupación casi saturante del receptor.

Tabla 4

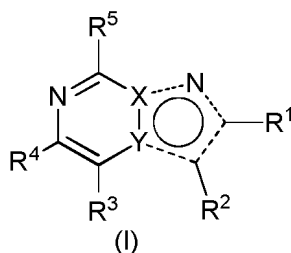
Ejemplo nº	concentración (µM)	corriente máxima (% de control)	N
7	10	55%	6
10	0,1	64%	10
37	0,1	66%	6
107	0,1	67%	7
17	0,1	68%	6
12	0,1	69%	9
10	1	74%	3
83	10	78%	4
1	10	81%	5

[0786] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento. A lo largo de la especificación, un experto en la materia elige grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

[0787] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, y se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, y se han proporcionado ejemplos con fines ilustrativos, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones hechas sin desviarse del alcance de la invención como está dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



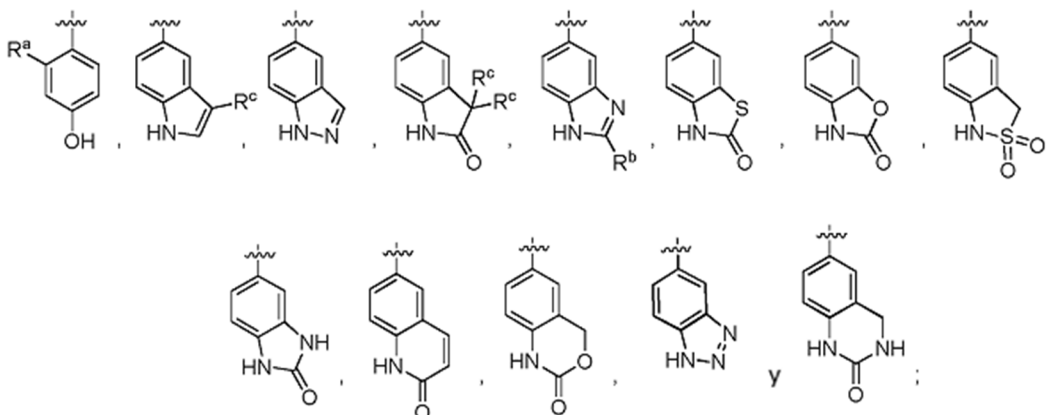
en donde

X es C o N;

Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N;

la línea de puntos (-----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo; R² se selecciona del grupo que consiste en:



R^a es H o -CH₃;

R^b es H o -NH₂; y

R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

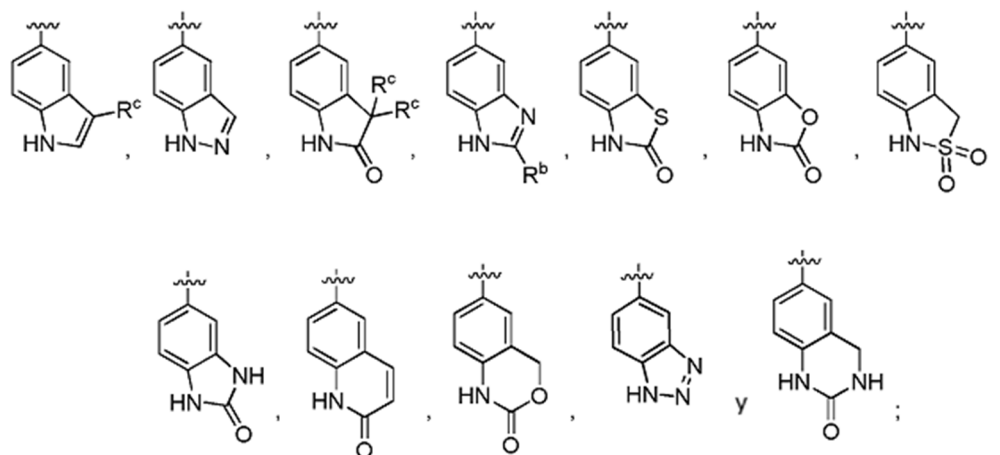
R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituida con -CH₃, -(C=O)CH₃, OrcO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o-F 3; octaeteriomorfolin-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1] heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3] hexan-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; dihidro-2H-piraniilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, y sus sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde

X es C o N;

Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N; la línea de puntos (---) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂ - fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo; R² se selecciona del grupo que consiste en:



R^b es H o -NH₂; y
R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

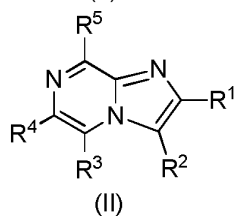
R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

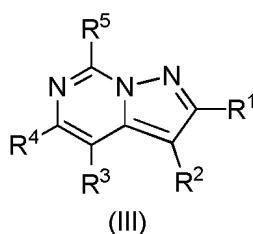
R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, OrcO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; dihidro-2H-pirano; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, y sus sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X es C e Y es N, que tiene la estructura de (I) Fórmula (II):



o (II) Fórmula (III):



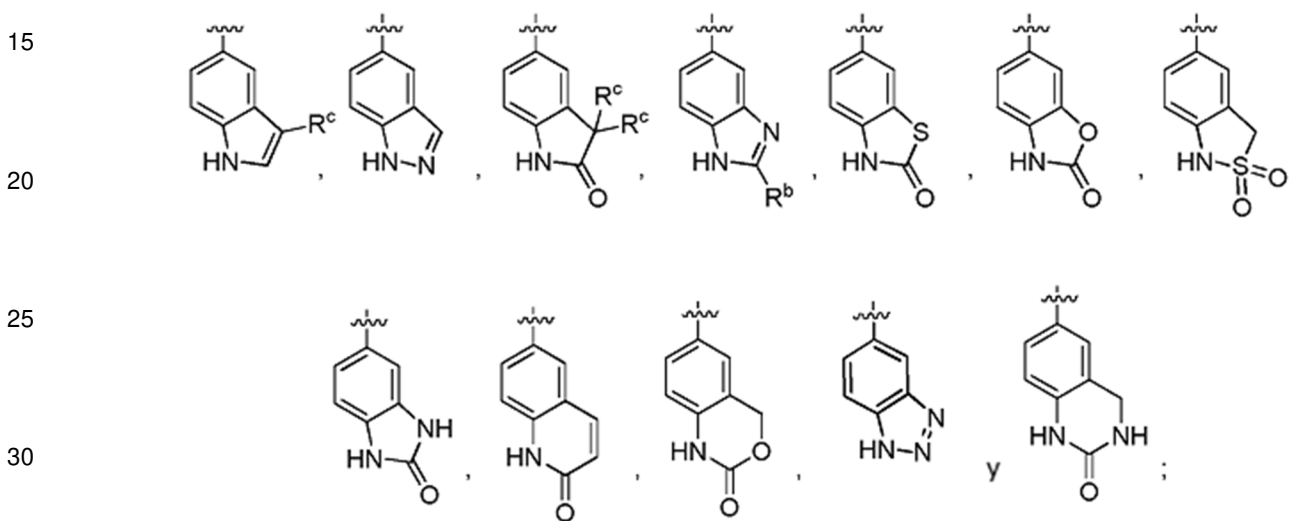
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde (i) R¹ es -C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo; o piridinilo;

5 (ii) R¹ es C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; o C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo;

(iii) R¹ es C₁₋₅ alquilo, fenilo, o CH₂-fenilo, en donde los anillos de fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo o -CN;

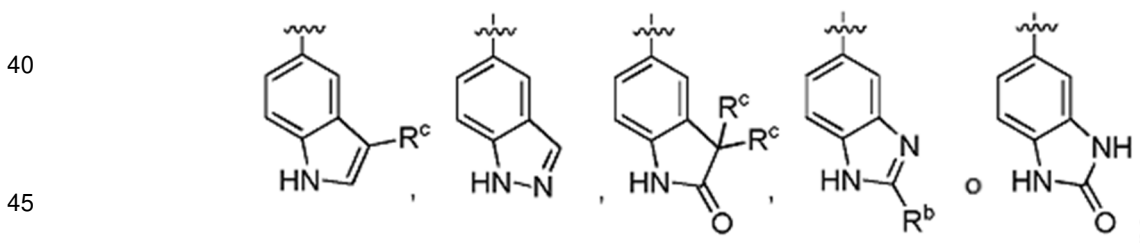
10 o (iv) R¹ es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo o -CN.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde (I) R² se selecciona del grupo que consiste en:



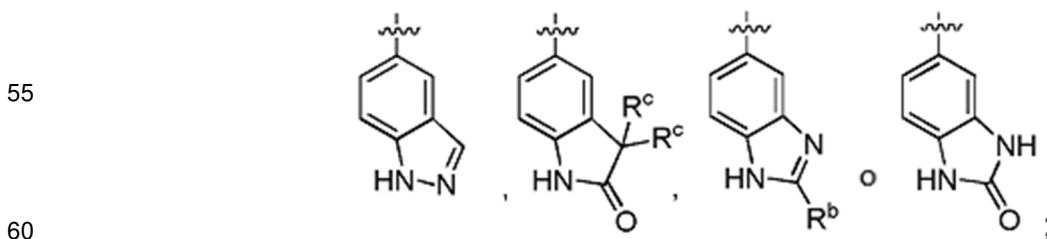
35 en donde R^b y R^cson como se definieron anteriormente en la Fórmula (I);

(II) R² es:



50 y R^ces independientemente H o -F;

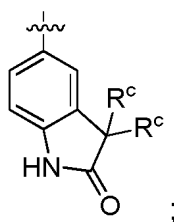
(III) R² es:



y R^c es independientemente H o -F;

o (iv) R² es:

65



5

10

y R^c es independientemente H o -F.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde (i) R^3 es H;

15

- (ii) R^3 es H, ^3H , $-\text{CH}_3$ o halo;
- (iii) R^3 es -F, -Cl o -Br;
- (iv) R^3 es -Br;
- o (v) R^3 es $-\text{CH}_3$.

20

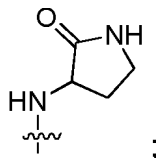
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 son H.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde (i) R^5 es H; halo; $-\text{C}_{1-5}$ alquilo; $-\text{C}_{1-5}$ alcoxi; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ alquilo); $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ alquilo) $_2$; $-\text{NH}-2$ -oxopirrolidina-3-ilo; $-\text{N}(\text{CH}_3)$ ciclopropilo; $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ alquilo) $_2$; $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-(\text{S}=\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{OH}$; o $-\text{O}$ -ciclopentilo;

25

- (ii) R^5 es H; halo; $-\text{OH}$; $-\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{CH}_3)$; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{N}(\text{CH}_3)$ ciclopropilo; $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-(\text{S}=\text{O})\text{CH}_3$; o

30



35

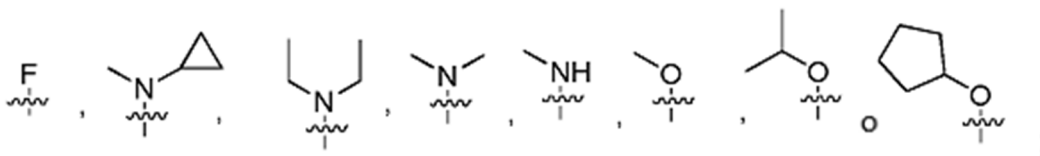
- (iii) R^5 es F, $-\text{CH}_3$, $-(\text{S}=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $o\text{-OCH}_3$;
- (iv) R^5 es H; $-\text{C}_{1-5}$ alcoxi; $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ alquilo); $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ alquilo) $_2$; y $-\text{O}$ -ciclopentilo;
- (v) R^5 es: azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$ y $-\text{CN}$; pirrolidino opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionado del grupo que consiste en: halo, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, y $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$; piperazina opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{CO}_2t\text{Bu}$; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos $-\text{CH}_3$, o $-\text{CF}_3$; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos $-\text{CH}_3$; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$; dihidro-2H-piranilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; o 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

40

45

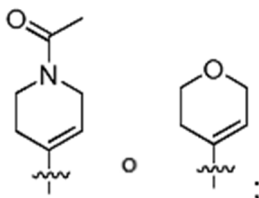
50

- (vi) R^5 es H;
- (vii) R^5 es:



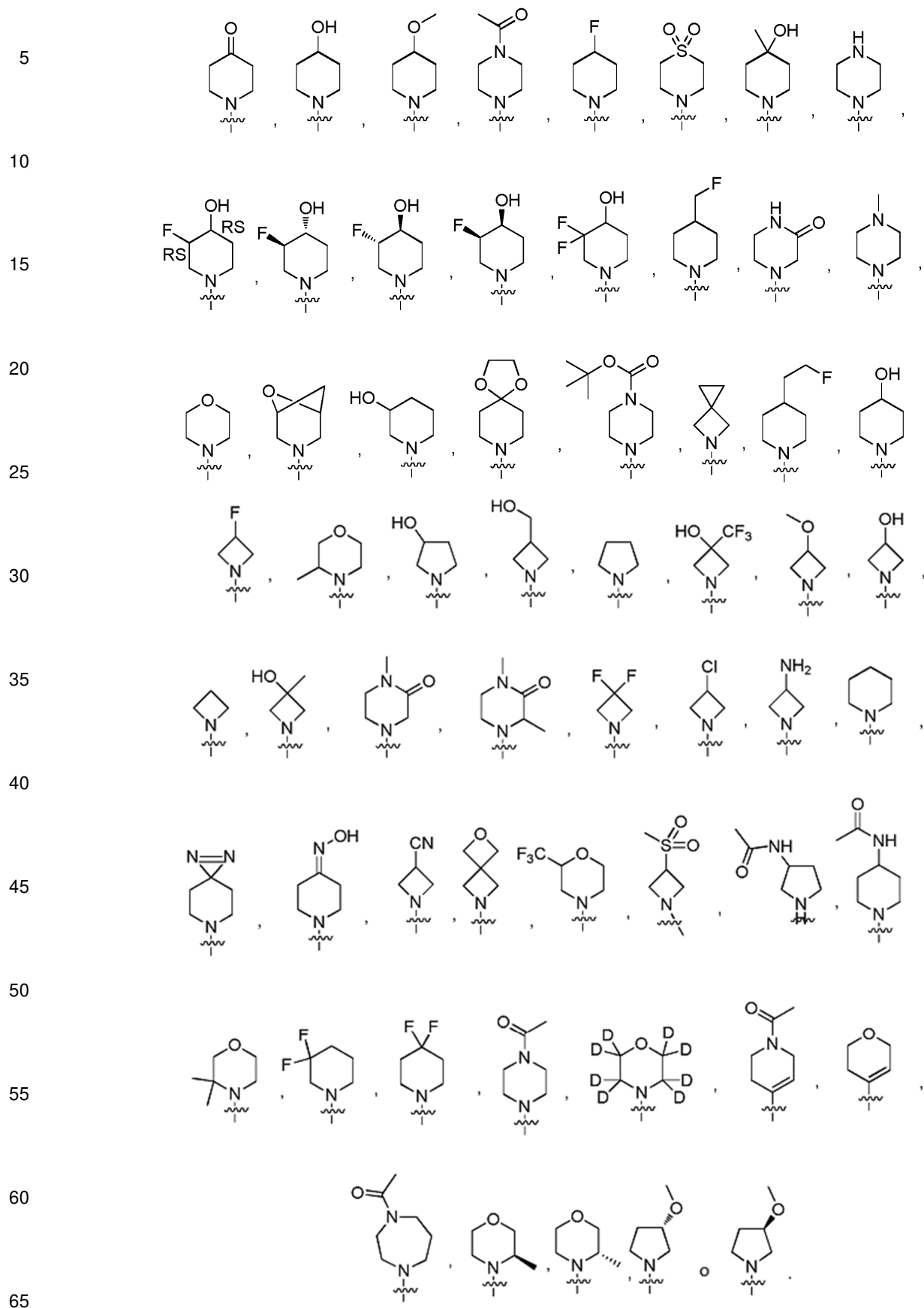
- (viii) R^5 es

60

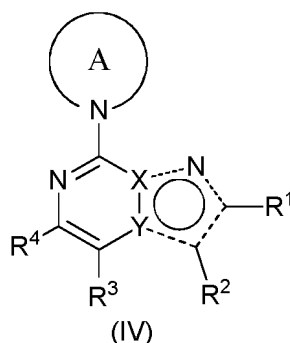


65

o (ix) R⁵ es:



9. Un compuesto de la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tienen la estructura de Fórmula (iv):



R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1; y

20 El anillo A es azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida
 25 independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionado del grupo que consiste en: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, *o*-O₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃;
 30 octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con
 (C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; o 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, en donde el Anillo A es:

35

40

45

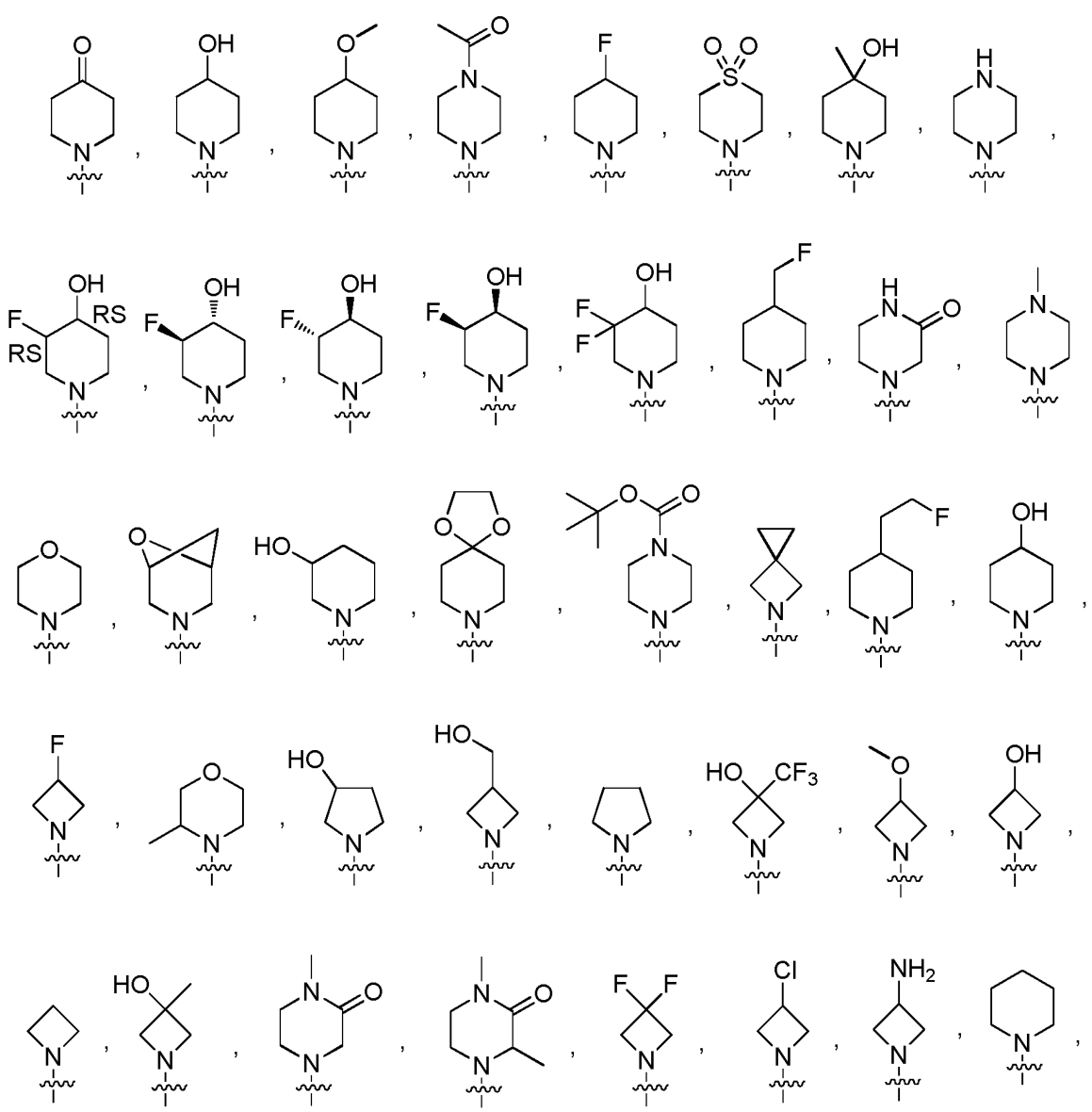
50

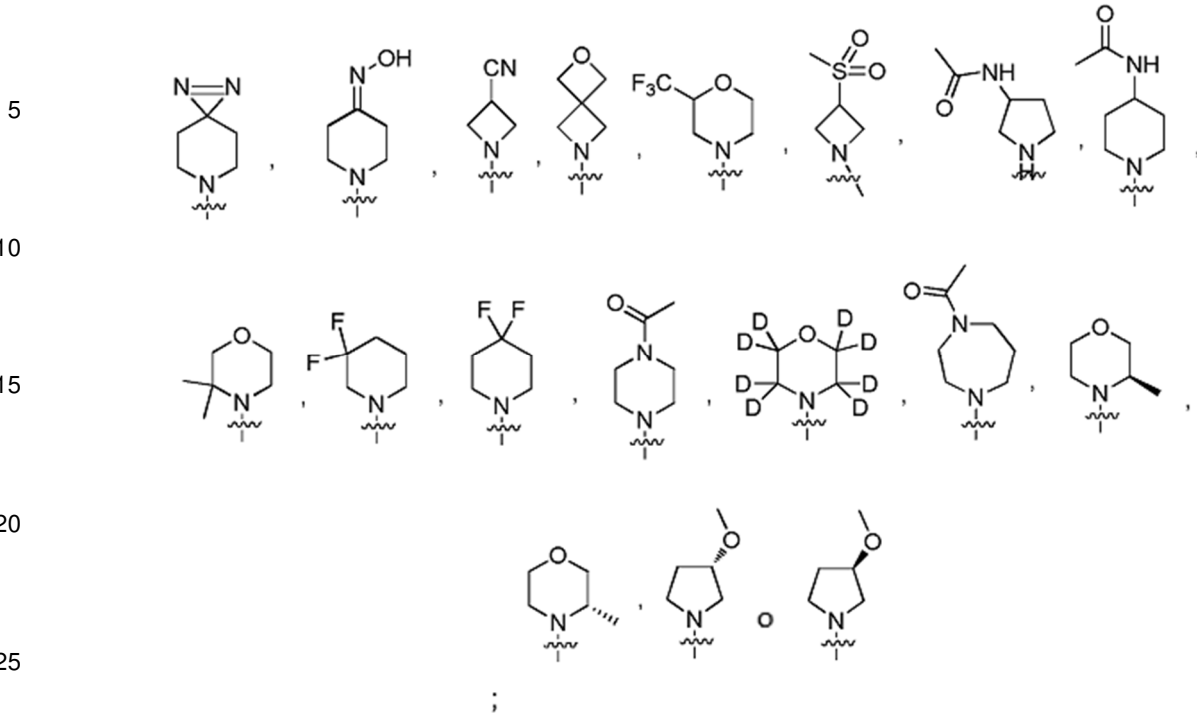
55

60

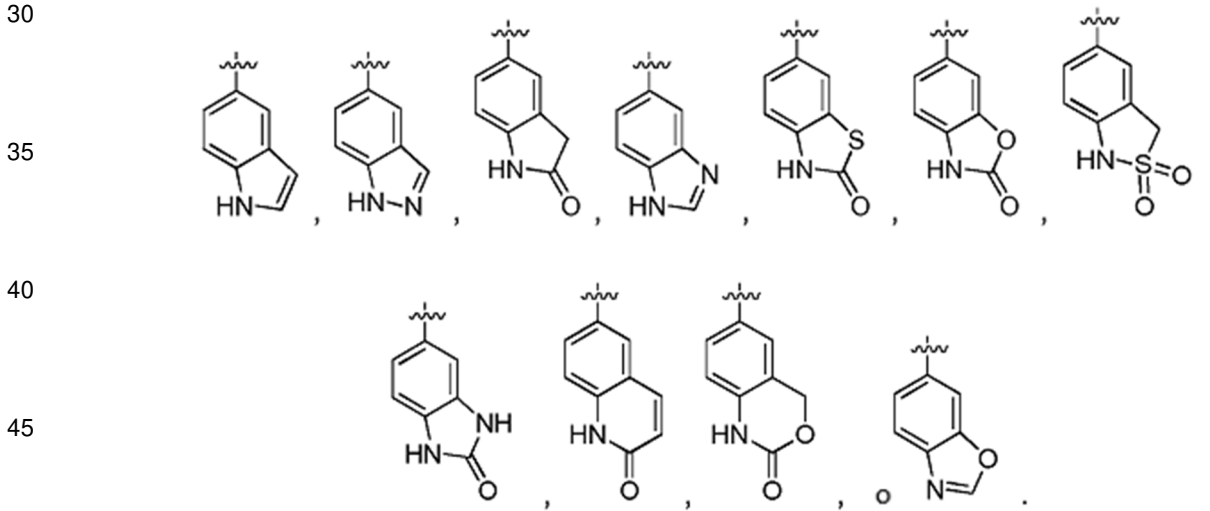
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





y/o en donde R² es:



50 **11.** Un compuesto de la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos, que tienen la estructura de Fórmula (IA):

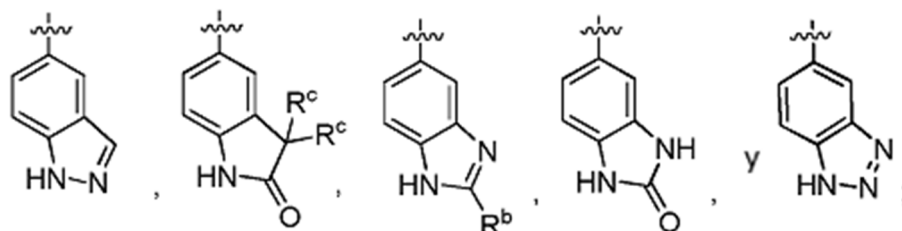


X es C e Y es N;

la línea de puntos (-----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

65 R¹ se selecciona del grupo que consiste en: -CH(CH₃)₂, -(CH₃)₃, 4-fluorofenil, 3-fluorofenil, 2-fluorofenil, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenil, 4-ianofenil, fenilo, bencilo y (3-fluorofenilo)metilo; R² se selecciona del grupo que

consiste en:

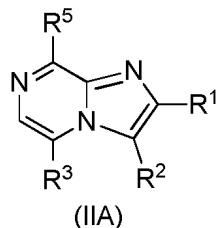


R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y halo; y

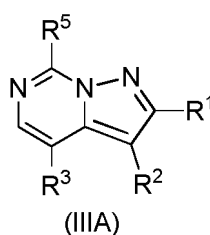
R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -CH₃, -(C=O)CH₃, OrcO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; dihidro-2H-piraniilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo.

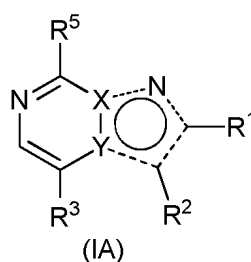
12. Un compuesto de la reivindicación 11, y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es N e Y es C, y que tiene la estructura de (I) Fórmula (IIA):



o (ii) Fórmula (IIIA):



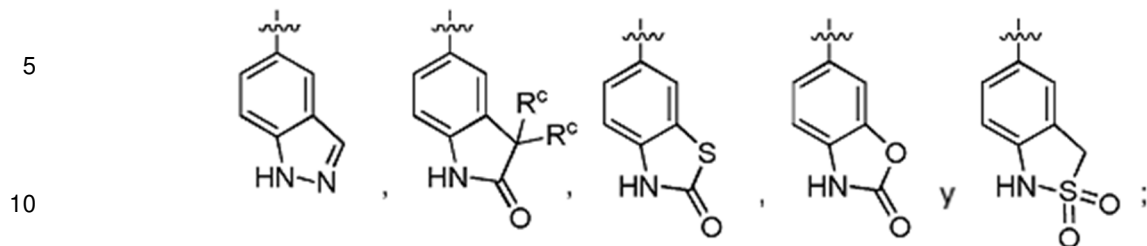
13. Un compuesto de la reivindicación 1, y sus sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables, que tienen la estructura de Fórmula (IA):



X es N e Y es C;

la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

R¹ es C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo;
R² se selecciona del grupo que consiste en:



R^c es H;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y halo; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

H; -C₁₋₅ alcoxi; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -OCH₃, -OH y -CH₂OH; pirrolidina opcionalmente sustituido con -OCH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos miembros seleccionados de entre halo, -OH, -CH₃, y -OCH₃; piperazina opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; morfolina opcionalmente sustituida con -CH₃; 6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; y 4-oxopiperidina-1-ilo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]jetanona;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3-metilo-fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 - 4-[2-(3-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-piperazina-1-ilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metilpiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-(1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]jetanona;
 - 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 4-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 - 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 1-[4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]jetanona;
 - 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 - 4-[2-bencilo-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 - 5-(2-bencilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 1-[4-[2-bencilo-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]jetanona;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 2-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;
 - 4-[8-(4,4-difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[8-(3,3-difluoro-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 - 4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 - 4-[3-(1H-benzimidazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-2-ona;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
 - 5-[2-(3,4-difluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 4-[2-bencilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxil-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 5-[2-bencilo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilpiperidina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[(2-oxopirrolidina-3-ilo)amino]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 - 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;

- 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[(3S)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[(3R)-3-metilmorfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-[ciclopropilo (metilo)amino]-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[2-(trifluorometilo)morfolina-4-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3,3-dimetilmorfolina-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(dietilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(R*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(S*)-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4; 5] decano-8-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-ciclopentilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(acetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3-cloroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-metilsulfonilacetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolina-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(8-morfolino-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]acetidina-3-carbonitril;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(3-hidroxi-3-metilo-acetidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-[3-hidroxi-3-(trifluorometilo)acetidina-1-ilo]imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(trans)-5-[8-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3,3-difluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-metoxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
(cis)-5-[8-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-fluoro-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(4-fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-[4-(fluorometilo)-1-piperidilo]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-[4-(2-fluorotilo)-1-piperidilo]-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(6-oxo-3-azabicyclo[3;1;1]heptano-3-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(5-azaspiro[2;3]hexano-5-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-fenol;
4-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
4-(2-ciclohexilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)fenol;
5-(2-*terc*-butilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[8-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-ciclobutilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-ciclopropilo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-1,4-diazepano-1-ilo]etanona;
N-[1-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-4-piperidilo]acetamida;
1-[4-[2-(4-clorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperazina-1-ilo]etanona;
4-[3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
4-[2-[(3-fluorofenilo)metilo]-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
N-[(3S)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
N-[(3R)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
5-[8-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
4-[8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona;
4-[8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;

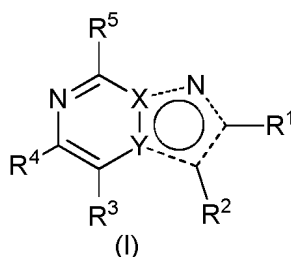
- 4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
 4-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(2-oxo-6-azaspiro[3;3]heptano-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-1,3-dihidrobencocisotiazol 2,2-dióxido;
 5
 5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(4-oxopiperidina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-(8-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-(8-(2,4-dimetilo-3-oxopiperazina-1-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 4-(2-bencilo-5-bromo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 10
 5-(8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-(8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-bencilo-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona
 5-[8-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona
 6-(2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol 2,2-dióxido;
 15
 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 1-[3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]piperidina-4-ol
 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-benzimidazol-2-amina;
 3-fluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 20
 4-[3-(3-fluoro-1H-indol-5-ilo)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]morfolina;
 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,4-dihidro-3,1-benzoxazina-2-ona;
 6-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1H-quinolina-2-ona;
 4-[2-(4-fluorofenilo)-8-pirrolidina-1-IL-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]fenol;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 25
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilsulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 1-[4-[2-(4-fluorofenilo)-3-(4-hidroxifenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilo]etanona;
 5-(8-(3,6-Dihidro-2H-pirano-4-ilo)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-[8-fluoro-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 30
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metilo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona
 5-(2-Fenilimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-(2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 3,3-difluoro-5-[2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-*N*-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 35
 3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-*N*-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-*N*-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 5-[8-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
N-bencilo-8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
 40
 3-(2-oxoindolina-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)-*N*-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 8-(Dimetilamino)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-*N*-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
N-metilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-*N*-fenilo-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
N-ciclopropilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-*N*-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
 45
 3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-*N*-propil-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
 8-morfolino-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-*N*-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
N-[(3*S*)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;
 [3-(4-hidroxifenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;
 5-[2-benzoílo-8-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 50
 5-(2-benzoílo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-[2-benzoílo-8-(4-hidroxi-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(4-hidroxiimino-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 6-(2-benzoílo-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
 5-[2-benzoílo-8-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 55
 5-[8-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-benzoílo-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 [3-(2,2-Dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]-fenilmetanona;
 5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-(5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo)indolina-2-ona
 5-[5-fluoro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona
 60
 5-[5-cloro-2-(4-fluorofenilo)-8-morfolino-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-(2-*terc*-butilpirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 65
 5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[7-(Dimetilamino)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;

- 5-[7-(1,1-Dioxo-1,4-tiaziano-4-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(4-acetilpiperazina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
6-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-oxo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)-2-(4-fluorofenilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-metilmorfolina-4-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-2,2-dióxido;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-[3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo]pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-7-(4-hidroxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-*terc*-butilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-7-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(3-hidroxi-3-metilo-acetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-(4-fluorofenilo)-8-(1,2,6-triazaspiro[2; 5] oct-1-en-6-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(4-fluoro-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-(4-fluorofenilo)-7-(4-fluoro-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(ciclopentoxi)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
trans-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(7-isopropoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-ciclopentilo-7-(3-metoxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-ciclopentilo-7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(5-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-7-(6-oxo-2-azaspiro[3;3]heptano-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-(3-fluoroacetidina-1-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[7-[(3R)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(2-ciclopentilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
(cis)-5-[7-(3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona
5-[2-^{ciclo}pentilo-7-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(7-metoxi-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(4-Bromo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-(4-metilo-7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
4-[3-(2-Oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-ilo]benzonitrilo;
4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-4-metilo-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
6-[7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
N-ciclohexilo-8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
5-[8-(4-Hidroxi-1-piperidilo)-2-(4-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
6-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
5-[2-benzoílo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-ciclopropilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-8-(4-oxo-1-piperidilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
8-morfolino-3-(2-oxo-1,3-dihidrobenzimidazol-5-ilo)-*N*-(2-piridilo)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
5-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
6-[2-Fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
6-[2-fenilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
5-[2-*terc*-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
5-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;
6-[2-ciclobutilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
6-[2-ciclopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
6-[2-isopropilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
6-[2-*terc*-butilo-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
3-(1H-Indazol-5-ilo)-7-(4-metoxi-1-piperidilo)-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina;
5-(4-fluoro-2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]indolina-2-ona;

4-[4-fluoro-3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
 3-(1H-indazol-5-ilo)-2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina;
 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
 4-[3-(1H-Indazol-5-ilo)-2-isopropilo-4-metilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-ilo]morfolina;
 6-(2-isopropilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 6-[2-isopropilo-7-(4-metoxi-1-piperidilo)pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 6-(7-morfolino-2-fenilo-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 6-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 5-(2-isopropilo-4-metilo-7-morfolino-pirazolo[1,5-c]pirimidina-3-ilo)indolina-2-ona;
 6-[2-Fenilo-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-3H-1,3-benzotiazol-2-ona;
 5-[2-benzoílo-8-(3-oxopiperazina-1-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[8-amino-2-(4-fluorofenilo)imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]indolina-2-ona;
 5-[2-(4-fluorofenilo)-8-hidroxi-imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona; y
 N-[(3R)-1-[2-(4-fluorofenilo)-3-(2-oxoindolina-5-ilo)imidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida; y
 sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos.

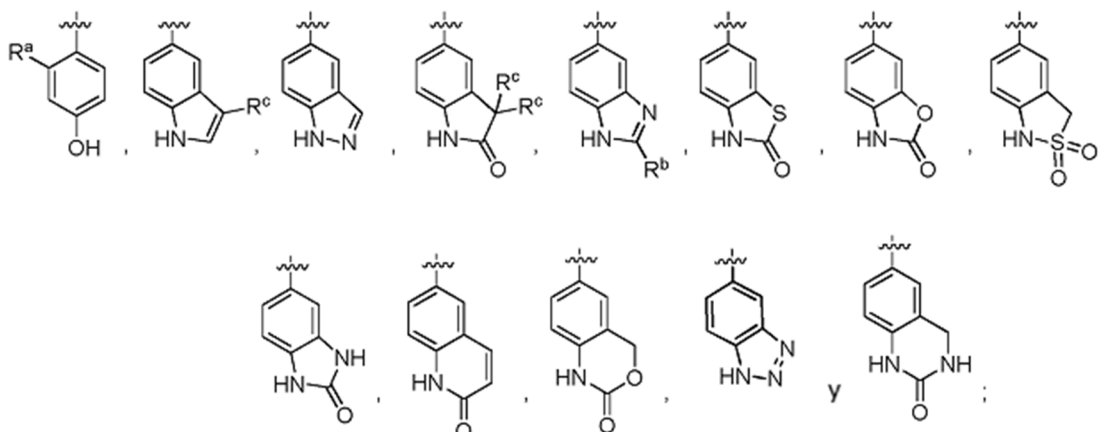
15. Una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I):



en donde

X es C o N;
 Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N;
 la línea de puntos (----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble; R¹
 se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente
 sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-
 fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente
 sustituido con halo; C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NHfenil; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo;
 C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo;
 R² se selecciona del grupo que consiste en:



R^a es H o -CH₃;
 R^b es H o -CNH₂;
 R^c es selecciona independientemente de: H y -F;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;

R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:

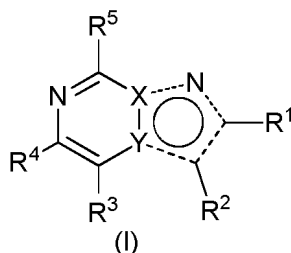
H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH-2-oxopirrolidina-3-ilo; -N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente independientemente sustituido con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-(C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃; piperazina opcionalmente sustituida con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfolina opcionalmente sustituida independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfolina-4-ilo; 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptano-2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxo-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo; diazapanilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-pirano; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I); y

(B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos u N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor AMPA, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de dicho al menos un compuesto de Fórmula (I):



en donde

X es C o N;

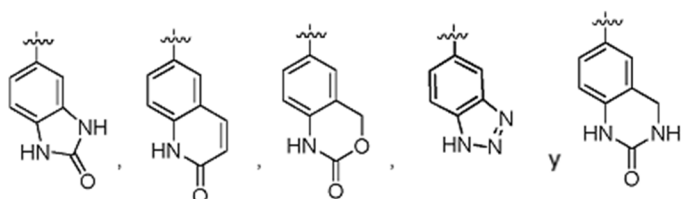
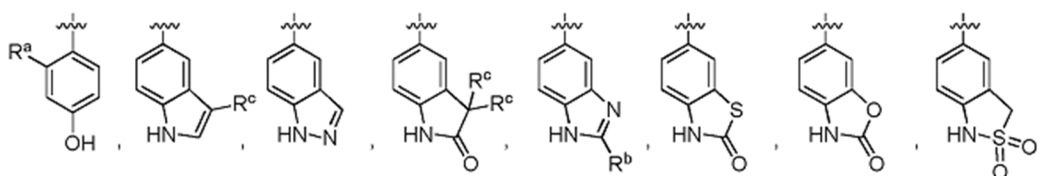
Y es C o N; siempre que X e Y no puedan ser ambos C, y X e Y no puedan ser ambos N;

la línea de puntos (-----) indica que el enlace referenciado es un enlace simple o un enlace doble;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: C₁₋₅ alquilo; C₃₋₇ cicloalquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente de halo y -CN; CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con halo; C(=O)-fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo;

C(=O)N(CH₃)-fenilo; C(=O)NH-fenilo; C(=O)NH-CH₂-fenilo; C(=O)NH-piridinilo; C(=O)NH-C₃₋₇ cicloalquilo; C(=O)NH-C₁₋₅ alquilo; y piridinilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en:



R^a es H o -CH₃;
 R^b es H o -CNH₂; y
 R^c se selecciona independientemente de: H y -F;

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, ³H, -CH₃ y halo;
 R⁴ es H, -CH₃, o CF₃; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por:
 H; halo; -C₁₋₅ alquilo; -C₁₋₅ alcoxi; -NH₂; -NH(C₁₋₅ alquilo); -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -NH- 2-oxopirrolidina-3-ilo; -
 10 N(CH₃)ciclopropilo; -N(C₁₋₅ alquilo)₂; -SO₂CH₃; -(S=O)CH₃; -OH; -O-ciclopentilo; azetidino opcionalmente
 sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -CH₃,
 -CF₃, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -OH, y -CN; pirrolidino opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃ o -NH-
 (C=O)CH₃; piperidina opcionalmente sustituida independientemente con uno, dos, o tres miembros
 15 seleccionados del grupo constituido por: halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CH₂F, -CH₂CH₂F, y -NH-(C=O)CH₃;
 piperazina opcionalmente sustituida con -CH₃, -(C=O)CH₃, o -CO₂tBu; morfina opcionalmente sustituida
 independientemente con uno o dos -CH₃, o -CF₃; octadeuteriomorfina-4-ilo; 6-oxo-2-azaspiro[3,3]heptano-
 2-ilo; 3-oxopiperazina-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos -CH₃; 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilo; 1,4-
 dioxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo; 6-oxo-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo; 5-azaspiro[2,3]hexano-5-ilo;
 diazapanilo opcionalmente sustituido con-(C=O)CH₃; 4-oxopiperidina-1-ilo; dihidro-2H-piridinilo
 20 opcionalmente sustituido con -(C=O)CH₃; dihidro-2H-piranilo; 4-hidroxiimino-1-piperidilo; y 1,2,6-
 triazaspiro[2,5]oct-1-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I).

25 **18.** El al menos un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad, trastorno o condición
 médica mediada por el receptor de AMPA es (i) seleccionado de isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la
 médula espinal, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de
 Huntington, trastorno nervioso por SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad,
 30 trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades
 mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer, neuropatía diabética, encefalitis, encefalomiелitis diseminada
 aguda, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria
 crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielinólisis pontina central, síndrome de Devic,
 enfermedad de Baló, mielopatía por VIH o HTLV, leucopatía progresiva un trastorno desmielinizante secundario (p.
 35 ej., lupus eritematoso del SNC, poliarteritis nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.),
 esquizofrenia, esquizofrenia prodrómica, trastorno cognitivo, depresión, trastornos de ansiedad, depresión ansiosa y
 trastorno bipolar;
 o (II) depresión, trastorno de estrés postraumático, epilepsia, esquizofrenia, esquizofrenia prodromal, o un trastorno
 cognitivo.