

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 650**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2016 PCT/EP2016/076932**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017 WO17080979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2016 E 16791420 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3374359**

54 Título: **Derivados de dihidroimidazopirazinona usados en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

09.11.2015 US 201562252726 P
29.09.2016 US 201662401351 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2020

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

WARD, RICHARD, ANDREW;
JONES, CLIFFORD, DAVID;
SWALLOW, STEVEN;
GRAHAM, MARK, ANDREW;
DOBSON, ANDREW, HORNBY y
MCCABE, JAMES, FRANCIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 780 650 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de dihidroimidazopirazinona usados en el tratamiento del cáncer

La presente descripción se refiere a ciertos derivados de dihidroimidazopirazinona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben selectivamente ERK y poseen actividad anticancerosa. La presente descripción también se refiere al uso de dichos derivados de dihidroimidazopirazinona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, por ejemplo, en la prevención o tratamiento del cáncer. La presente descripción también se refiere a procesos y compuestos intermedios implicados en la preparación de dichos derivados de dihidroimidazopirazinona y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de dihidroimidazopirazinona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las proteínas cinasas desempeñan una función reguladora clave en casi todos los aspectos de la biología celular. Las MAP cinasas de mamíferos consisten en proteína citoplásmica serina/treonina cinasas que participan en la transducción de señales celulares de la membrana plasmática al núcleo. Hay múltiples cascadas de señalización de MAPK que consisten en 3 componentes cada una: una MAPK cinasa (MAP3K), una MAPK cinasa (MAP2K) y una MAPK. Las MAP cinasas activadas fosforilan numerosos sustratos que incluyen otras proteínas cinasas, proteínas fosfatasa, factores de transcripción y otras proteínas funcionales. La cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK participa en la regulación de la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la supervivencia, el metabolismo y la transcripción.

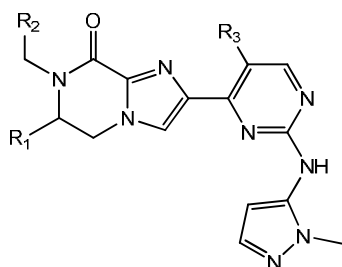
ERK1 y ERK2 son MAPK cinasas expresada ubicuamente que participan en la cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK, que contienen extensiones únicas N y C-terminales que proporcionan especificidad de señalización, además de una inserción de 31 residuos de aminoácidos dentro del dominio cinasa que proporcionan especificidad funcional adicional. ERK1 y ERK2 se activan en una amplia variedad de tipos celulares por estímulos mitógenos y de otro tipo, dando como resultado la activación de múltiples isoformas de RAS (HRAS, NRAS y KRAS). La activación de RAS conduce al reclutamiento y activación de isoformas de RAF (ARAF, BRAF y CRAF) y la posterior activación de MEK1 y MEK2, proteínas cinasas de doble especificidad que median la fosforilación de tirosina y treonina de ERK1 y ERK2. ERK1 y ERK2 tienen una gran cantidad de sustratos citoplasmáticos y nucleares identificados (bibliografía Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions; Growth Factors 2006, 24, 21-44).

La cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK está desregulada en una diversidad de enfermedades que incluyen lesión cerebral, cáncer, hipertrofia cardíaca, diabetes e inflamación. Específicamente en el cáncer, las mutaciones en KRAS ocurren en aproximadamente el 58 % de los cánceres pancreáticos, el 33 % de los cánceres colorrectales, y el 31 % de los cánceres biliares, y las mutaciones en NRAS en el 18 % de los melanomas. Las mutaciones oncogénicas en RAS dan como resultado una actividad elevada de ERK en múltiples tumores. Además, las mutaciones BRAF se producen en aproximadamente el 40-60 % de los melanomas, el 40 % de los cánceres de tiroides, y el 20 % de los cánceres colorrectales (bibliografía Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF; drug targets and predictive biomarkers; Journal of Pathology 2011, 223, 219-29). Estas observaciones indican que la cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK es una ruta atractiva para terapias anticancerosas en una amplia gama de tumores humanos. Se puede hacer una referencia adicional al documento WO2007/042784 y a Bagdanoff, "Bioorg. & Med. Chem. Lett.", 2015, 25(18), páginas 3788-3792.

Se ha encontrado una serie de compuestos químicos que tienen selectividad para la inhibición de ERK sobre otras cinasas en la misma cascada de señalización.

Cuando se hace referencia en el presente documento a la inhibición de ERK, debe entenderse que se refiere a la inhibición de ERK1 y/o ERK2, particularmente ERK2.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, difluorometilo y trifluorometilo; o

- 5 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

- 10 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

El término "opcionalmente sustituido" se entenderá que significa "sustituido o sin sustituir".

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales, tal como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tal como "isopropilo", son específicas solamente para la versión de cadena ramificada.

Los ejemplos de alquilo C₁₋₃ son metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Los ejemplos de alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo.

- 20 Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En ciertas realizaciones, el término "halo" puede referirse a flúor, cloro y bromo. En ciertas realizaciones, el término "halo" puede referirse a flúor y cloro. En ciertas realizaciones, el término "halo" puede referirse a flúor. En ciertas realizaciones, el término "halo" puede referirse a cloro. En ciertas realizaciones, el término "halo" puede referirse a bromo.

En un aspecto, R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe.

En un aspecto, R¹ es metilo o -CH₂OMe.

- 25 En un aspecto, R¹ es hidrógeno.

En un aspecto, R¹ es metilo.

En un aspecto, R¹ es -CH₂OMe.

En un aspecto, R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

- 30 R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂.

- 35 En un aspecto, R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂.

- 40 En un aspecto, R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂.

- 45 En un aspecto, R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

- R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o
- R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y $-OCHF_2$.
- 5 En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o
- R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o
- R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, metoxi y $-OCHF_2$.
- En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por difluorometilo; o
- 10 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.
- En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un metilo.
- 15 En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por difluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo o trifluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por metilo.
- 20 En un aspecto, R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por difluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y $-OCHF_2$.
- 25 En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, metoxi y $-OCHF_2$.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente de flúor, cloro o metoxi.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxi.
- 30 En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxi.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.
- 35 En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y metoxi.
- 40 En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y metoxi.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por flúor.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por cloro.
- En un aspecto, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por difluorometilo.

- En un aspecto, R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por trifluorometilo.
- En un aspecto, R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por metoxi.
- En un aspecto, R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por -OCHF₂.
- En un aspecto, R² es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por flúor.
- 5 En un aspecto, R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por cloro.
- En un aspecto, R² es 6-metilpiridin-2-ilo, 4-(difluorometil)piridin-2-ilo, 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo, 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-(difluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo o 4-fluoro-3-metoxifenilo.
- 10 En un aspecto, R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.
- En un aspecto, R² es 6-metilpiridin-2-ilo.
- En un aspecto, R² es 4-(difluorometil)piridin-2-ilo.
- En un aspecto, R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo.
- En un aspecto, R² es 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo.
- 15 En un aspecto, R² es 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo.
- En un aspecto, R² es 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo.
- En un aspecto, R² es 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo.
- En un aspecto, R² es 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo.
- En un aspecto, R² es 3-clorofenilo.
- 20 En un aspecto, R² es 3,4-difluorofenilo.
- En un aspecto, R² es 3,5-difluorofenilo.
- En un aspecto, R² es 3-cloro-4-fluorofenilo.
- En un aspecto, R² es 3-(difluorometoxi)fenilo.
- En un aspecto, R² es 3-(difluorometil)fenilo.
- 25 En un aspecto, R² es 3-metoxifenilo.
- En un aspecto, R² es 4-fluoro-3-metoxifenilo.
- En un aspecto, R³ es hidrógeno, metilo o cloro.
- En un aspecto, R³ es hidrógeno o metilo.
- En un aspecto, R³ es hidrógeno.
- 30 En un aspecto, R³ es metilo.
- En un aspecto, R³ es cloro.
- En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;
- 35 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o
- R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o
- 40 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 5 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

- 10 R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 15 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 20 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 25 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 30 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 35 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 40 R¹ es metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por difluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro; y

R³ es hidrógeno o metilo.

- 45 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 50 R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por metilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por difluorometilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 15 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por trifluorometilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 20 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

- 25 R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 30 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 35 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo y metoxi; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 40 R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxi; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 45 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxi; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 50 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y metoxi; y

- 10 R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 15 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 20 R² es fenilo opcionalmente sustituido en 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y metoxi; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es 6-metilpiridin-2-ilo, 4-(difluorometil)piridin-2-ilo, 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo, 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-(difluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo o 4-fluoro-3-metoxifenilo; y

- 30 R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 35 R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es metilo o -CH₂OMe;

- 40 R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo; y

R³ es hidrógeno o metilo.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 45 R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

- 50 R² es 3-clorofenilo; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;
R² es 3,4-difluorofenilo; y
R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;
R² es 3,5-difluorofenilo; y
R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es metilo o -CH₂OMe;
R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo; y
R³ es hidrógeno o metilo.

15 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es metilo o -CH₂OMe;
R² es 3-clorofenilo; y
R³ es hidrógeno o metilo.

20 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es metilo o -CH₂OMe;
R² es 3,4-difluorofenilo; y
R³ es hidrógeno o metilo.

25 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es metilo o -CH₂OMe;
R² es 3,5-difluorofenilo; y
R³ es hidrógeno o metilo.

30 En un aspecto adicional, se proporciona uno cualquiera o más de los ejemplos específicos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un aspecto adicional, se proporcionan los ejemplos específicos descritos en el presente documento, o una sal de los mismos, en los que uno cualquiera o más de los ejemplos se excluyen. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto seleccionado de:

35 2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
40 2-(5-Metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
45 (*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
50 (*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
55 7-(3-clorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
7-(3-(difluorometil)bencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-

- 8(5H)-ona;
 7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 5 (R)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 10 (S)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 15 (S)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 20 (S)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 25 (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 30 (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (S)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 35 (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 7-(3,4-Difluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 40 (S)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 45 (R)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-6-(Metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 50 (R)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona; y
 (R)-7-(3-Metoxibencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto seleccionado de:
- Aducto de ácido etanosulfónico y (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona; y
 aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona.
- 60 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto seleccionado de:
- (S)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
 (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-

- a]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona; y
(*S*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona;
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En un aspecto adicional, se proporciona (*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En un aspecto adicional, se proporciona (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
10
- En un aspecto adicional, se proporciona (*S*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En un aspecto adicional, se proporciona (*S*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 En un aspecto adicional, se proporciona el compuesto del Ejemplo 18 o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Algunos compuestos de Fórmula (I) tienen un centro quiral y se reconocerá que dicho compuesto de Fórmula (I) se puede preparar, aislar y/o suministrar con o sin la presencia, además, de uno o más de los otros 2 posibles isómeros enantioméricos del compuesto de Fórmula (I) en cualquier proporción relativa. La preparación de compuestos enantioenriquecidos/enantiopuros se puede realizar mediante técnicas estándar de química orgánica que se conocen bien en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida enantioenriquecidos o enantiopuros, uso de un catalizador enantioenriquecido o enantiopuro apropiado durante la síntesis, y/o por resolución de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de estereoisómeros, por ejemplo mediante cromatografía quiral.
- 20
- Para su uso en un contexto farmacéutico, puede ser preferible proporcionar el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sin que estén presentes grandes cantidades de otras formas estereoisoméricas.
- 25
- Por consiguiente, en una realización se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 90 %.
- 30
- En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 95 %.
- En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 98 %.
- En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 99 %.
- 35 En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende adicionalmente una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% de e.e.) de ≥ 90 %.
- 40
- En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 95 %.
- En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 98 %.
- 45 En una realización adicional, el % de e.e. en la composición anteriormente mencionada es de ≥ 99 %.
- Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse, usarse o suministrarse de forma amorfa, forma cristalina o forma semicristalina, y cualquier compuesto de Fórmula (I) dado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser capaz de formarse en más de una forma cristalina/polimórfica, incluyendo formas hidratadas (por ejemplo, hemihidrato, un monohidrato, un hidrato, un trihidrato u otra estequiometría de hidrato) y/o solvatadas. Debe entenderse que la presente descripción incluye cualquiera y todas las formas sólidas de este tipo del compuesto de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 50

En realizaciones adicionales, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), que se puede obtener mediante los métodos descritos en la sección de "Ejemplos" en lo sucesivo en el presente documento.

La presente descripción pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Se sobreentenderá que los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada adicional de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal formada en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) a dicho cuerpo humano o animal.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) también puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I) también pueden ser una sal de adición de ácidos con un ácido tal como uno de los siguientes: ácido acético, ácido adípico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido D,L-láctico, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido L-tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido napadisílico, ácido fosfórico, sacarina, ácido succínico o ácido toluenosulfónico (tal como ácido p-toluenosulfónico). Debe entenderse que una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) forma un aspecto de la presente descripción.

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar como una forma sólida co-cristalina. Para evitar dudas, un co-cristal se refiere a sólidos que son materiales cristalinos de una sola fase compuestos por un compuesto de Fórmula (I) y al menos otro compuesto molecular y/o iónico, denominado en el presente documento co-formador, generalmente en una relación estequiométrica, que no son ni solvatos ni sales simples. Hablando en términos generales, si el compuesto de Fórmula (I) y su coformador tienen una ΔpKa ($\text{pKa}(\text{base}) - \text{pKa}(\text{ácido})$) >1 , habrá una transferencia sustancial de protones que dará como resultado la ionización y la formación potencial de una sal en oposición a un co-cristal. Por otro lado, si el compuesto de Fórmula (I) y su co-formador tienen una ΔpKa ($\text{pKa}(\text{base}) - \text{pKa}(\text{ácido})$) <1 , habrá una transferencia de protones inferior a la sustancial. Si se cumple este criterio, la entidad compuesto-coformador debería clasificarse como un co-cristal. En un co-cristal, el compuesto y las moléculas del co-formador interactúan por enlaces de hidrógeno y posiblemente otras interacciones no covalentes. Cabe destacar que un cocristal puede formar, de por sí, solvatos, incluidos los hidratos.

Los co-cristales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, co-cristales de ácido adípico o ácido fumárico. Debe entenderse que un co-cristal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) forma otro aspecto de la presente descripción.

Debe entenderse que el término "aducto", como se describe en el presente documento, incluye tanto las sales farmacéuticamente aceptables como los co-cristales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I). Un experto podría determinar si se forma una sal o un co-cristal basándose en la diferencia en la pKa del compuesto y su co-formador como se ha descrito anteriormente en el presente documento. En un aspecto, un aducto es una sal. En otro aspecto, un aducto es un co-cristal.

Generalmente, debe entenderse que la referencia en el presente documento a "una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I)" (o uno o más de los Ejemplos) en cualquier realización o aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) (o uno cualquiera o más de los Ejemplos, respectivamente) presentado como un co-cristal farmacéuticamente aceptable, o más generalmente descrito como un aducto (farmacéuticamente aceptable), a menos que el contexto exija otra cosa.

Debe entenderse que el término "co-cristal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I)" se refiere a un co-cristal formado entre el compuesto de Fórmula (I) y un contraión farmacéuticamente aceptable (co-formador). De forma similar, debe entenderse que el término "aducto farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I)" se refiere a un aducto (sal o co-cristal) formado entre el compuesto de Fórmula (I) y un contraión farmacéuticamente aceptable (co-formador).

El aducto de ácido etanosulfónico de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, denominado en el presente documento como Forma 1, está caracterizado por que proporciona al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 23.3 y 16.7.

El aducto de ácido etanosulfónico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, está caracterizado por que proporciona un patrón de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Se muestran diez picos de difracción de polvo de rayos X en la Tabla 1:

Tabla 1: Diez picos de difracción de polvo de rayos X para el aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
23.3	100
16.7	72
21.6	67
13.6	67
7.3	47
19.6	37
25.8	33
28.1	32
14.5	25
11.0	24

- 5 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina de aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona.
- De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 23.3°.
- 10 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 16.7°.
- 15 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 23.3° y 16.7°.
- 20 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 23.3, 16.7, 21.6, 13.6, 7.3, 19.6, 25.8, 28.1, 14.5, 11.0°.
- De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la Figura 1.
- 25 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta = 23.3° más o menos 0.2° 2-theta.
- 30 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta = 16.7° más o menos 0.2° 2-theta.
- 35 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a 2-theta = 23.3° y 16.7°, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.
- 40 De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a 2-theta = 23.3, 16.7, 21.6, 13.6, 7.3, 19.6, 25.8, 28.1, 14.5, 11.0°, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.

El análisis DSC del aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, muestra una endotermia de fusión con un inicio de 203.8 °C y un pico a 204.6 °C (Figura 2).

Por lo tanto, el análisis DSC muestra que el aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, es un sólido de alta fusión con un inicio de la fusión a aproximadamente 203.8 °C y un pico a aproximadamente 204.6 °C.

El aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, denominado en el presente documento como Forma 1, está caracterizado por que proporciona al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos usando radiación CuKα: 8.6 y 9.8.

El aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, está caracterizado por que proporciona un patrón de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la Figura 3. Se muestran diez picos de difracción de polvo de rayos X en la Tabla 2:

Tabla 2

Diez picos de difracción de polvo de rayos X para el aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
8.6	100
9.8	58
17.8	18
6.3	13
10.3	13
25.8	12
19.1	11
22.8	11
25.1	11
13.2	11

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina de aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 8.6°.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 9.8°.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 8.6° y 9.8°.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 8.6, 9.8, 17.8, 6.3, 10.3, 25.8, 19.1, 22.8, 25.1, 13.2°.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la Figura 3.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta =

8.6° más o menos 0.2° 2-theta.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta = 9.8° más o menos 0.2° 2-theta.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a 2-theta = 8.6° y 9.8°, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona una forma cristalina, aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos a 2-theta = 8.6, 9.8, 17.8, 6.3, 10.3, 25.8, 19.1, 22.8, 25.1, 13.2°, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.

El análisis DSC del aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, muestra una endotermia de fusión con un inicio de 185.4 °C y un pico a 186.2 °C (Figura 4).

Por lo tanto, el análisis DSC muestra que el aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, es un sólido de alta fusión con un inicio de 185.4 °C y un pico a 186.2 °C.

Cuando se afirma que la presente descripción se refiere a una forma cristalina de aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, y/o una forma cristalina de aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, el grado de cristalinidad es convenientemente mayor de aproximadamente el 60 %, más convenientemente mayor de aproximadamente el 80 %, preferiblemente mayor de aproximadamente el 90 % y más preferiblemente mayor de aproximadamente 95 %. Mucho más preferiblemente, el grado de cristalinidad es mayor de aproximadamente el 98 %.

El aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, proporciona patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente iguales a los patrones de difracción de polvo de rayos X que se muestran en La Figura 1, y tiene los diez (valores del ángulo 2-theta) que se muestran en la Tabla 1. El aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, proporciona patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente iguales a los patrones de difracción de polvo de rayos X que se muestran en La Figura 3, y tiene los diez (valores del ángulo 2-theta) que se muestran en la Tabla 2. Se sobreentenderá que los valores 2-theta del patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un instrumento a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores indicados no se deben interpretar como absolutos.

Existe constancia de que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo o el instrumento empleado). En particular, existe constancia de que en general las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por lo tanto, se entenderá que el aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, de la presente descripción no se limita a los cristales que proporcionan patrones de difracción de polvo de rayos X idénticos al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la Figura 1, y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente iguales que los mostrados en la Figura 1 entran dentro del alcance de la presente descripción. Además, se entenderá que el aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, de la presente descripción no se limita a los cristales que proporcionan patrones de difracción de polvo de rayos X idénticos al patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la Figura 3, y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente iguales que los mostrados en la Figura 3 entran dentro del alcance de la presente descripción. Un experto en la técnica de la difracción de rayos X en polvo será capaz de juzgar la existencia de una identidad sustancial entre patrones de difracción de rayos X en polvo.

Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X de polvo sobreentenderán que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micras y relaciones entre las dimensiones no unitarias, lo cual puede afectar al análisis de las muestras. El experto también comprenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra. Por

tanto los datos de los patrones de difracción presentados no deben considerarse como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

5 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de polvo de rayos X es aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se considera el patrón de difracción de polvo de rayos X en la Figura 1 y al leer la Tabla 1. Además, se debe sobreentender que las intensidades podrían fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

10 Cualquier forma de cristal que proporcione un difractograma de XRPD o un termograma de DSC sustancialmente idénticos a los descritos en el presente documento, está dentro del alcance de las presentes descripciones. Un entendido en la técnica tendrá la habilidad para determinar las identidades sustanciales de los difractogramas, espectros y termogramas.

Las condiciones de la metodología de XRPD y DSC se describen en el presente documento en los Ejemplos.

15 Debe entenderse que un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I) también forma un aspecto de la presente descripción. Por consiguiente, los compuestos de la descripción se pueden administrar en forma de un profármaco, que es un compuesto que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la descripción. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la presente descripción. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la presente descripción contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo de modificación de propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster o amida escindibles *in vivo* que pueden formarse en el grupo carboxi en un compuesto de la Fórmula (I).

20 Por consiguiente, un aspecto de la presente descripción incluye aquellos compuestos de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, cuando se ponen a disposición por síntesis orgánica y cuando se ponen a disposición dentro del cuerpo humano o animal por medio de escisión de un profármaco de los mismos. Por consiguiente, la presente descripción incluye aquellos compuestos de la Fórmula (I) que se producen por medios sintéticos orgánicos, y también compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la Fórmula (I) puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

30 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula (I) es un profármaco que, según un criterio médico razonable, es adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin que presente actividades farmacológicas indeseables ni una toxicidad indebida.

Se han descrito diversas formas de profármaco, por ejemplo, en los siguientes documentos:-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- 35 c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard pág. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- 40 g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie de congresos de la A.C.S., Volumen 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

45 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula (I) que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo carboxi incluyen ésteres de alquilo (C1-6) tales como metilo, etilo y *tert*-butilo, ésteres alcoximetilo (1-6C) tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de alcaniloximetilo (C1-6) tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de cicloalquilcarboniloxi (3-8C)-alquilo (1-6C) tales como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo,

ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de alcoxycarboniloxi (C1-6)-alquilo (C1-6) tales como ésteres de metoxycarboniloximetilo y 1-metoxycarboniloxietilo.

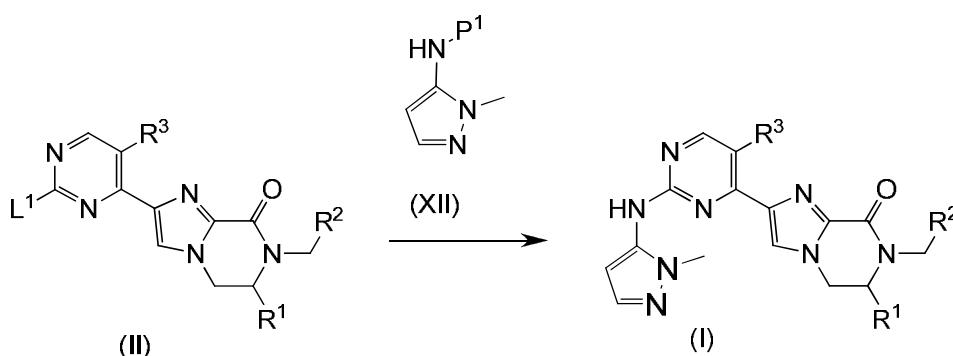
55 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I) que tiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in-vivo* tal como *N*-alquilo C₁₋₆ y *N,N*-di-(alquil C₁₋₆)amida, tal como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo o *N,N*-dietilamida.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se

forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I). Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I) también se pueden ejercer por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Para evitar dudas, debe entenderse que cuando en esta memoria descriptiva un grupo es calificado por "definido anteriormente en el presente documento" o "definido en el presente documento", dicho grupo incluye la primera definición que aparece y más amplia, así como todas y cada una de las definiciones alternativas para ese grupo.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un proceso adecuado se ilustra mediante las siguientes variantes de proceso representativas en las que, a menos que se indique otra cosa, R¹ a R³ tiene cualquiera de los significados que se han definido anteriormente en el presente documento. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica o están disponibles comercialmente. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de proceso representativas y en los Ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados que se encuentran dentro de las competencias de un químico orgánico.

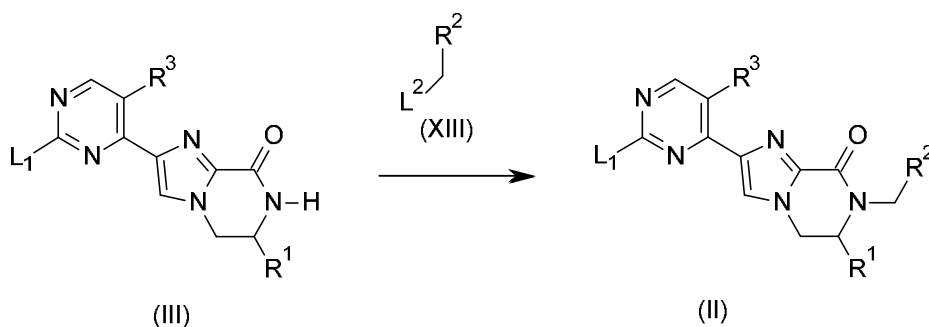


15

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II), en el que L¹ es un grupo saliente adecuado (tal como halógeno, o -SO₂Me, etc.), por reacción con un compuesto de fórmula (XII), en la que P¹ es hidrógeno, con una base adecuada (tal como NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃) en un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida), o en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando de fosfina con una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃) en un disolvente adecuado (tal como dioxano), en condiciones de temperatura ambiente o elevada (tal como la obtenida por calentamiento o por irradiación de microondas). Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II), en la que L¹ es un grupo saliente adecuado (tal como halo, o -SO₂Me, etc.), por reacción con un compuesto de fórmula (XII), en la que P¹ es un grupo adecuado distinto de hidrógeno (tal como formilo o trifluoroacetamida) con una base adecuada (tal como NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃) en un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida) o en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando de fosfina con una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃) en un disolvente adecuado (tal como dioxano), en condiciones de temperaturas elevadas (tal como las obtenidas por calentamiento o por irradiación de microondas), seguido de la eliminación del grupo protector P¹ en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente adecuado y agua.

Se apreciará que un compuesto de fórmula (I) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (I) utilizando condiciones conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XII) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.

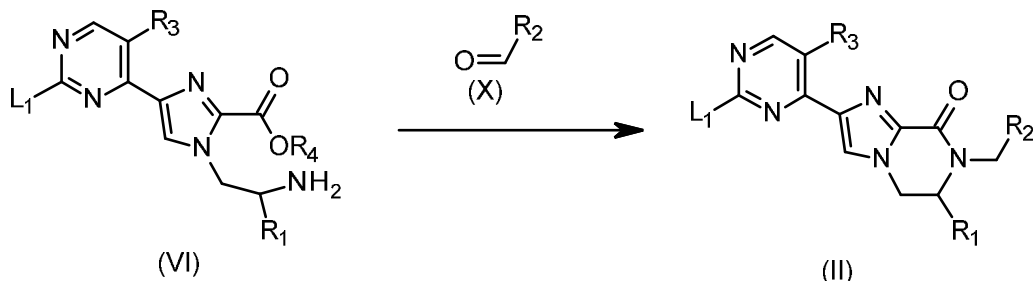


Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III), en la que L¹ es un grupo saliente adecuado (tal como Cl o -SO₂Me), por reacción con un compuesto de fórmula (XIII), en la que L² es un grupo

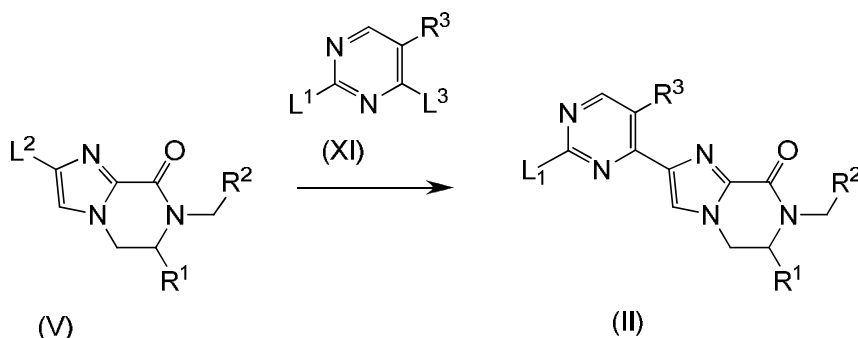
35

saliente adecuado (tal como halógeno, u $-\text{OSO}_2\text{Me}$, $-\text{Tos}$, etc.), en presencia de una base adecuada (tal como hidruro sódico o K_2CO_3) y un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida).

Los compuestos de fórmula (XIII) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.

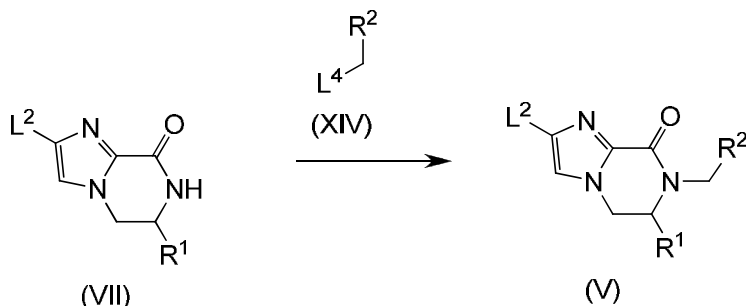


- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI), en la que R^4 es un grupo alquilo (tal como metilo o etilo), por la reacción con compuestos de la fórmula (X) en presencia de un reactivo reductor adecuado (tal como NaBH_3CN) y un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) seguido de condiciones de lactamización posteriores en un disolvente adecuado (tal como MeOH) con una base adecuada (tal como amoniaco), o con un catalizador de ácido de Lewis (tal como trimetilaluminio).
- 10 Los compuestos de fórmula (X) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.



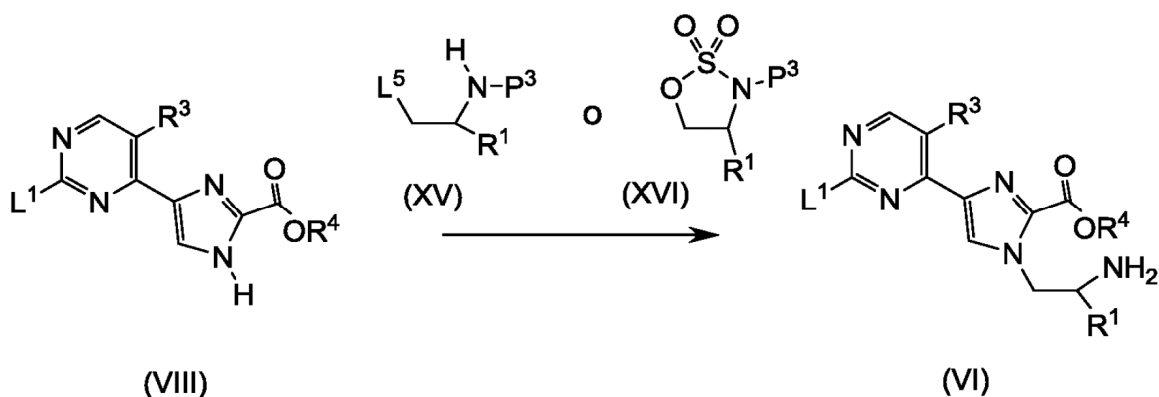
- 15 Un compuesto de fórmula (II) en la que L^1 es un precursor a un grupo saliente adecuado (tal como $-\text{SMe}$, etc.) que puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (V), en la que L^3 es un grupo metálico adecuado (tal como trimetilestannano, etc.), por reacción con un compuesto de fórmula (XI), en la que L^2 es un grupo saliente adecuado (tal como halo, u OSO_2CF_3), en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado (tal como una mezcla de *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano, agua y etanol) en las condiciones adecuadas, tal como calentamiento térmicamente o en un reactor de microondas.

Los compuestos de fórmula (XI) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.



- 20 Un compuesto de fórmula (V), en la que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo (tal como metilo), puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VII), por reacción con un compuesto de fórmula (XIV) donde L^4 es un grupo saliente adecuado (tal como halo, u OSO_2CF_3), en presencia de una base adecuada (tal como hidruro sódico o K_2CO_3) y un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida o acetona).

Los compuestos de fórmula (XIV) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.



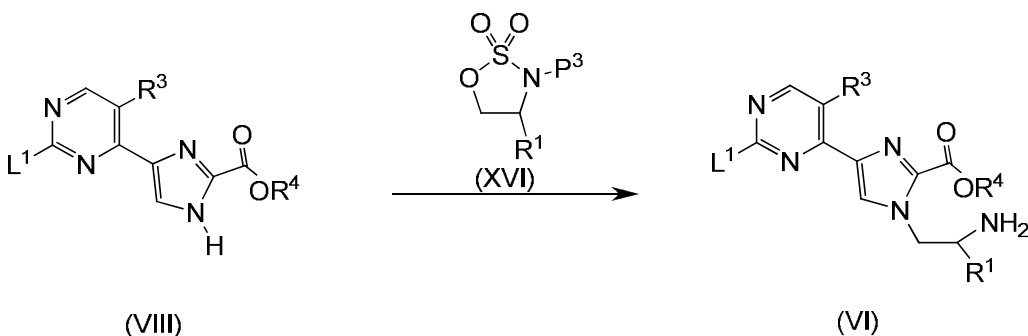
Un compuesto de fórmula (VI), en la que R^4 es un grupo alquilo (tal como metilo o etilo), puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII), por reacción con un compuesto de fórmula (XV), en la que L^5 es un grupo saliente adecuado (tal como halo, $-\text{OSO}_2\text{Me}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) y P^3 es un grupo protector adecuado (tal como $-\text{Boc}$), o un compuesto de fórmula (XVI) en la que P^3 es un grupo protector adecuado (tal como $-\text{Boc}$), en presencia de una base adecuada (tal como hidruro sódico o K_2CO_3) en un disolvente adecuado (tal como dioxano o MeCN) en condiciones de temperatura ambiente o elevada (tal como las conseguidas por calentamiento o por irradiación de microondas); en el caso de que el compuesto de fórmula (XVI) se use, puede ser necesario eliminar el ácido sulfámico intermedio en condiciones de ácido acuoso (tal como HCl) en un disolvente adecuado (tal como etanol). El grupo protector P^3 puede eliminarse de los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) por el uso de un ácido adecuado (tal como HCl) en un disolvente adecuado (tal como dioxano o etanol), en condiciones de temperaturas ambientales. Un compuesto de fórmula (VI) puede aislarse en forma de una sal, tal como una sal clorhidrato o diclorhidrato.

Los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) están comercialmente disponibles o se conocen bien en la técnica.

La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) para preparar un compuesto de fórmula (VI) es novedosa y proporciona un aspecto adicional de la presente descripción.

Por lo tanto, la invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VI), comprendiendo dicho proceso:

a) reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado, en condiciones de temperatura ambiente o elevada;



en las que R^1 y R^3 se definen para un compuesto de fórmula (I) anteriormente en el presente documento;

L^1 es un grupo saliente o un pre-cursor a un grupo saliente;

P^3 es un grupo protector; y

R^4 es un grupo alquilo; y

b) opcionalmente, un ácido sulfámico intermedio se elimina en condiciones de ácido acuoso en un disolvente adecuado; y

c) eliminación del grupo protector P^3 en presencia de un ácido adecuado en un disolvente adecuado, a temperaturas ambiente.

En una realización, L^1 es $-\text{SMe}$ o halógeno.

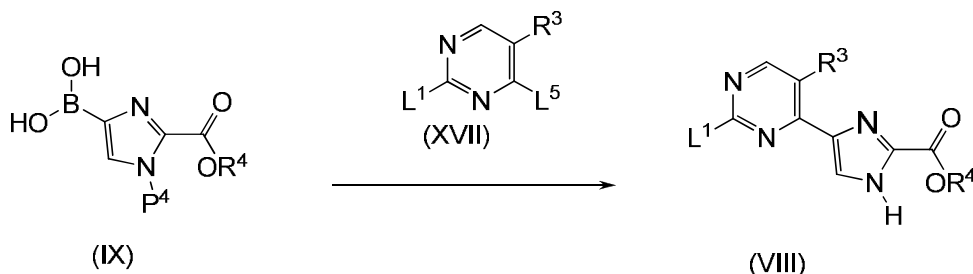
- En una realización, L¹ es –SMe o Cl.
- En una realización, R⁴ es un grupo alquilo.
- En una realización, R⁴ es alquilo C₁₋₄.
- En una realización, R⁴ es metilo o etilo.
- 5 En una realización, R⁴ es metilo.
- En una realización, R⁴ es etilo.
- En una realización, una base adecuada es hidruro sódico o K₂CO₃.
- En una realización, una base adecuada es hidruro sódico.
- 10 En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza en dioxano o MeCN.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza en dioxano.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza en MeCN.
- 15 En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas de aproximadamente 20 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas de 18-25 °C.
- 20 En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas > 20 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas >50 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas >80 °C.
- 25 En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas ≥85 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas ≥85 °C Y ≤100 °C.
- 30 En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas ≤100 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas ≥80 °C Y ≤110 °C.
- En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XVI) se realiza a temperaturas ≤110 °C.
- 35 En una realización, un ácido acuoso adecuado es HCl.
- En una realización, la eliminación del ácido sulfámico intermedio se realiza en etanol.
- En una realización, P³ es –Boc.
- En una realización, una base adecuada es K₂CO₃.
- En una realización, un ácido adecuado es HCl.
- 40 En una realización, la eliminación del grupo protector P³ se realiza en dioxano o etanol.
- En una realización, la eliminación del grupo protector P³ se realiza en etanol.
- En una realización, la eliminación del grupo protector P³ se realiza en dioxano.

En una realización, la eliminación del grupo protector P³ es a temperaturas de 18-25 °C.

En una realización, la eliminación del grupo protector P³ es a temperaturas de 22-28 °C.

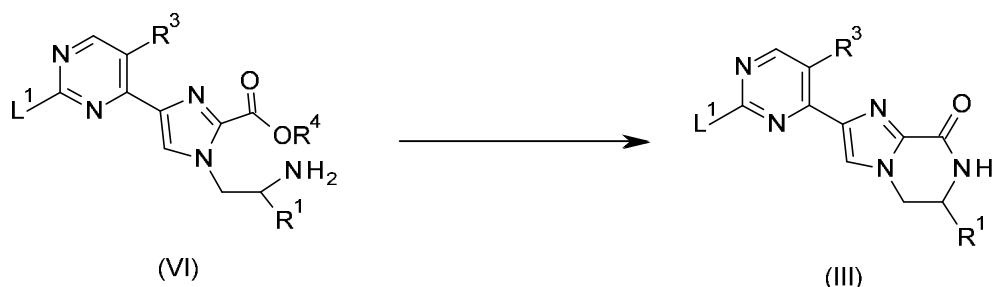
En una realización, la eliminación del grupo protector P³ es a temperaturas de aproximadamente 20 °C.

En una realización, la eliminación del grupo protector P³ es a temperaturas de aproximadamente 25 °C.



Un compuesto de fórmula (VIII) en la que L¹ es un grupo saliente adecuado (tal como halógeno, o -SO₂Me, etc.) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IX), en la que R⁴ es un grupo alquilo (tal como metilo, etc.) y P⁴ es un grupo protector (tal como SEM) por reacción con un compuesto de fórmula (XVII) en la que L⁵ es un grupo saliente adecuado (tal como halo, u OSO₂CF₃), en presencia de un catalizador de Pd adecuado y ligando fosfina, con una base adecuada (tal como carbonato de cesio) en un disolvente adecuado (tal como una mezcla de dioxano y agua), en condiciones adecuadas (tal como calentamiento térmicamente o en un reactor de microondas).

El compuesto de fórmula IX puede prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.



Un compuesto de fórmula (III) también puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI) en la que R⁴ es un grupo alquilo (tal como metilo o etilo) por tratamiento con una base adecuada (tal como amoníaco) en un disolvente adecuado (tal como MeOH).

Secuencia se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de dicho compuesto con un ácido adecuado o base adecuada.

Cuando se requiere un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), este se puede obtener utilizando un procedimiento convencional. Por ejemplo, un éster escindible *in-vivo* del compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi con un alcohol farmacéuticamente aceptable. Anteriormente en la presente se ha proporcionado información adicional acerca de los profármacos.

También se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas previamente en la presente, puede ser necesario o deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados tanto con los casos en los que se necesita protección o en los que esta es deseable como con los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para consultar ejemplos de estos, remítase a T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Así pues, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo pueden eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por

ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio; o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético; o, por ejemplo, un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica química.

Algunos de los intermedios (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI y VII, particularmente las Fórmulas II y VI) definidos en el presente documento son novedosos y se proporcionan como características adicionales de la presente descripción.

25 Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se usaron para medir los efectos de los compuestos de la presente descripción.

Manejo de compuestos

Todos los compuestos o DMSO (dimetilsulfóxido) para los ensayos de espectrometría de masas ERK2 y A375 fosfo-p90RSK se dispensaron a partir de placas fuente que contenían compuestos a 10 mM en DMSO al 100 % (v/v) o DMSO al 100 %, directamente en placas de ensayo usando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte Inc™). Dependiendo del ensayo, se siguieron dos preparaciones de placas separadas. En el *Flujo de trabajo A*, se diluyeron reservas de 10 mM de compuesto 1:100 usando un manipulador de líquido de punta fija con 96 cabezales Agilent VPrep (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) para dar cuatro diluciones de intermedio (10 mM, 100 μ M, 1 μ M, 10 nM). En el *Flujo de trabajo B*, se diluyeron reservas de 10 mM de compuesto 1:10 usando un Tecan Freedom Evo (Tecan Group Ltd., Suiza), y después 1:100 usando Echo 555 y Labcyte LX para producir tres diluciones intermedias a través de tres placas fuente cualificadas Labcyte (1 mM, 10 μ M, 100 nM). Estas placas de dilución intermedias se usaron entonces por el Echo 555 para generar placas de compuesto finales listas para el ensayo con un rango de dosis de 12 puntos (10, 3, 1, 0.25, 0.1, 0.03, 0.01, 0.0025, 0.001, 0.0003, 0.0001, 0.0000125 μ M) para calcular las IC₅₀ de los compuestos, con una concentración total de DMSO en el ensayo del 1 %. Para el ensayo de espectrometría de masas ERK2, se utilizó el Flujo de trabajo B. Para el ensayo de células A375 fosfo-p90RSK, la placa de dilución intermedia 1:100 descrita en el Flujo de trabajo A se usó por Echo para dispensar compuestos y DMSO directamente en las placas de células con un rango de dosis de 12 puntos (30, 10, 3.125, 1.25, 0.3, 0.1, 0.03125, 0.0125, 0.003, 0.001, 0.0003125, 0.00003 μ M) para calcular las IC₅₀ de los compuestos, con una concentración de DMSO total en el ensayo del 0.3 %.

Inhibición de la espectrometría de masas ERK2 Rapidfire del ensayo de catálisis

La proteína ERK2 activada por MEK U911 se expresó y purificó internamente. Las soluciones de enzima y sustrato se prepararon en tampón de ensayo que consistía en Tris 50 mM (pH 7.5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 0.1 mM (ácido etilenglicol tetraacético), DTT (ditiotreitól) 10 mM y CHAPS al 0,01 % (v/v) (3-[(3-Colamidopropil) dimetilamonio] -1-propanosulfonato). Se preparó proteína ERN2 1.2 nM en tampón de ensayo y se dispensaron 10 μ l en cada pocillo de una placa de polipropileno de 384 pocillos (n.º 781201, Greiner) que contenía los compuestos de ensayo y control de referencia. Después de una preincubación de 15 minutos de la enzima y el compuesto a temperatura ambiente, se añadieron 10 μ l de solución de sustrato que consistía en Erktide 16 μ M (IPTTPITTTYFFFK, n.º 61777, AnaSpec) y ATP (trifosfato de adenosina) 120 μ M (Km medidos) en tampón de ensayo. La reacción se dejó avanzar durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de interrumpirse mediante la adición de 80 μ l de ácido fórmico al 1 % (v/v). Las placas de ensayo se realizaron después en la plataforma de espectrometría de masas RapidFire (Agilent) para medir los niveles de sustrato (Erktide no fosforilado) y producto (Erktide fosforilado). Los datos se analizaron y las CI₅₀ (concentración inhibidora máxima media) se calcularon usando el software Genedata Screener®.

Ensayo de células A375 fosfo-p90RSK

- El ensayo de células fosfo-p90RSK se realizó en la línea celular A375, un melanoma maligno humano que tiene una mutación BRAF que regula positivamente la ruta MAPK y, por lo tanto, niveles endógenos elevados de fosfo-ERK y fosfo-p90RSK. Se cultivaron células A375 en medios celulares compuestos por DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco), suero fetal de ternera al 10 % (v/v) y L-glutamina al 1 % (v/v). Después de la recolección, las células se dispensaron en placas Costar de color negro de 384 pocillos (#3712, Corning) para dar 2.400 células por pocillo en un volumen total de 40 µl de medio celular, y se incubaron durante una noche a 37 °C, al 90 % de humedad relativa y CO₂ al 5 % en una incubadora giratoria. Los compuestos de ensayo y los controles de referencia se dosificaron directamente en las placas de células usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Después, las placas celulares se incubaron durante 2 horas a 37 °C antes de fijarse mediante la adición de 20 µl de formaldehído al 12 % en PBS/A (concentración final del 4 %), seguido de una incubación a temperatura ambiente de 20 minutos, y luego un lavado 2x con 150 µl de PBS/A (solución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina) usando un lavador de placas BioTek ELx405. Las células se permeabilizaron con 20 µl de Triton X-100 al 0.1 % en PBS/A durante 20 minutos a temperatura ambiente, y luego se lavaron 1x con 100 µl de PBS/A. El anticuerpo monoclonal primario de conejo fosfo-p90RSK (Thr359) (D1E9) (#8753, Cell Signaling Technology) se diluyó 1:1000 en tampón de ensayo (Tween al 0.05 % (v/v), suero fetal de ternero al 5 % (v/v), en PBS/A), se añadieron 20 µl por pocillo, y las placas se incubaron a 4 °C durante una noche. Las placas celulares se lavaron 2x con 200 µl de PBS/T (solución salina tamponada con fosfato que contenía Tween-20), después se añadieron por pocillo 20 µl de dilución 1:500 en tampón de ensayo de anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de conejo Alexa Fluor® 647 (#A31573, Molecular Probes, Life Technologies), con una dilución 1:5000 de Hoechst 33342. Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, las placas se lavaron 2x con 200 µl de PBS/T, y se añadieron 40 µl de PBS/A por pocillo. Las placas de células teñidas se cubrieron con sellos de tapa negros, y luego se leyeron en una plataforma de imágenes Cellomics ArrayScan™ VTI (Thermo Scientific), usando un filtro XF53 con objetivo 10x, con una fuente de luz LED configurada para analizar la tinción nuclear con Hoechst 33342 (405 nm) y tinción de anticuerpo secundario de fosfo-p90RSK (647 nm). Los datos se analizaron y las CI50 se calcularon usando el software Genedata Screener®.
- Los compuestos como se reivindican en el presente documento generalmente tienen una actividad enzimática en el ensayo anterior de <0.5 mM, tal como <0.2 mM.

Se generaron los siguientes datos para los Ejemplos (los datos a continuación pueden ser el resultado de un único experimento o un promedio de dos o más experimentos; las variaciones de los datos presentados en aplicaciones de las que esta aplicación reivindica la prioridad se deben a repeticiones adicionales del ensayo que causan ligeros cambios en los valores promedio):

Ejemplo	IC ₅₀ (µM) enzimática por espectrometría de masas de ERK2	IC ₅₀ de células p90RSK (µM)
1	0.0174	17
2	0.0007	0.086
3	0.0005	0.081
4	0.0018	0.63
5	0.002	0.11
6	0.0006	0.025
7	0.0005	0.038
8	0.0011	0.21
9	0.0005	0.19
10	0.0011	0.055
11	0.0008	0.15
12	0.0006	0.003
13	0.0003	0.012
14	0.0003	0.024
15	0.0006	0.15
16	0.0011	0.12
17	0.0009	0.0052
18	0.0006	0.0057
18a	0.0006	0.0074
19	0.0005	0.0053
20	0.0004	0.038
21	0.0006	0.011
22	0.0008	0.019
23	0.0006	0.04
24	0.0005	0.084
25	0.0007	0.13
26	0.0011	0.2
27	0.0008	0.077
28	0.0005	0.11

29	0.0009	0.13
30	0.0007	0.2
31	0.0008	0.14
32	0.0009	0.099
33	0.0008	0.031
35	-	0.093
36	0.0014	0.051
37	0.0007	0.064
38	0.0007	0.008
39	0.0018	0.070
40	0.0011	0.032
41	0.0015	0.130

Se ha demostrado que los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28 son al menos 500 veces más selectivos para ERK2 sobre MEK en el ensayo de autofosforilación de MEK ADP-Glo a continuación.

Ensayo de autofosforilación de MEK ADP-Glo

- 5 La proteína MEK activada se suministró por MRC-PPU (DU911, Dundee, Reino Unido) o se expresó y se purificó internamente. El ensayo MEK se realizó con el kit de ensayo de cinasa ADP-Glo™ (Promega, Madison, WI, Estados Unidos), en placas blancas de bajo volumen Greiner de 384 pocillos. Se dispensaron 2 µl de proteína MEK activada 6 nM en tampón de ensayo que consistía en Tris 50 mM (pH 7.5), DTT 10 mM, EGTA 0,1 mM, Tween20 al 0.01 % v/v y MgCl₂ 10 mM en cada pocillo de una placa que contenía compuestos de ensayo y de control de referencia. Después de una preincubación de 15 minutos de la enzima y el compuesto a temperatura ambiente, se añadieron 2 µl de solución de sustrato que consistía en ATP 20 µM (K_{Mapp}^{ATP}) en tampón de ensayo. La reacción del ensayo se dejó avanzar durante 90 minutos a temperatura ambiente antes de detener la reacción mediante la adición de 2 µl de reactivo ADP-Glo. Las placas se cubrieron entonces y se incubaron durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 4 µl de reactivo de detección de cinasa y las placas se incubaron durante 30 minutos, antes de leer la señal de luminiscencia con un lector de placas PHERAstar (BMG Labtech GmbH, Offenburg, Alemania).

Estudios de combinación

Materiales y métodos

- A549 es una línea de cáncer de pulmón no microcítico humano que porta una mutación oncogénica en el gen KRAS (G12S). Se implantaron en ratones sin pelo hembra (Harlan, Reino Unido) por vía subcutánea (s.c.) en el costado izquierdo, 5 x 10⁶ células A549 (ATCC) por ratón.

- El crecimiento tumoral se controló mediante medición de calibrador dos veces por semana y los volúmenes se calcularon usando la fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{longitud}$). Una vez que los tumores alcanzaron un volumen de ~200-300 mm³, los animales se distribuyeron aleatoriamente en grupos de 7-11 y se trataron con un esquema de combinación continua de selumetinib (ARRY-142886) 25 mg/kg BiD y el Ejemplo 18a 25 mg/kg QD (cuatro horas después de la primera dosis de selumetinib), ambos se dosificaron por vía peroral. Los volúmenes tumorales se midieron dos veces por semana después de que comenzara la dosificación.

- Selumetinib se formuló en HPMC/Tween (Methocel [metoxulosa de hidroxipropilo al 0.5 %]/polisorbato 80 al 0.1 %), la suspensión se agitó durante una noche. El Ejemplo 18a se formuló en DMSO al 10 %, 90 % de una solución de kleptose al 40 % (Kleptose se obtiene de Roquette-Pharma [marca registrada] Hidroxipropil betaciclodextrina - adecuado para uso in vivo y formulaciones).

Inhibición del crecimiento tumoral por el Ejemplo 18a junto con el inhibidor de MEK (selumetinib)

- Se realizaron estudios en el modelo de xenoinjerto de A549. Selumetinib se dosificó dos veces al día (BiD) con 8 horas de diferencia y el Ejemplo 18a se dosificó una vez al día (QD) 4 horas después de la primera dosis de selumetinib. Ambos compuestos se dosificaron continuamente durante 3 semanas. Ambos vehículos fueron dosificados en el grupo de vehículo. Tanto selumetinib como el Ejemplo 18a redujeron el crecimiento del tumor en relación con el control solo del vehículo (mostrado en la Figura 5). La combinación de selumetinib más el Ejemplo 18a dio como resultado una reducción adicional en el crecimiento tumoral, con evidencia de regresión en algunos animales.

Estudios de combinación - Inhibición del crecimiento celular

Líneas celulares y tratamientos

- A549 es una línea de cáncer de pulmón no microcítico humano que porta una mutación oncogénica en el gen KRAS (G12S). H2122 es una línea de cáncer de pulmón no microcítico humano que porta una mutación oncogénica en el gen KRAS (G12C). H2009 es una línea de cáncer de pulmón no microcítico humano que porta una mutación oncogénica en el gen KRAS (G12A). Calu6 es una línea de cáncer de pulmón no microcítico humano que porta una mutación en el gen

KRAS (G13K). Todas las líneas celulares se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo.

Toda la línea celular se mantuvo a 37 °C y CO₂ al 5 % en una atmósfera humidificada y creció en medio de crecimiento RPMI-1640 complementado con FBS al 10 % y 2 mmol/l de glutamina. La identidad de todas las líneas celulares se confirmó usando análisis de repetición en tándem corto como se ha descrito previamente (Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al.: Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 11(4):873-87, 2012). Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mmol/l y se almacenaron en una atmósfera de nitrógeno.

Determinación del crecimiento celular

Las células se sembraron en placas negras de 384 pocillos, de fondo transparente (Greiner Bio-One, Stonehouse, Reino Unido), se cultivaron durante 18-24 horas y se trataron con concentraciones crecientes del Ejemplo 18 y selumetinib (0-10 µmol/l) en una matriz de dosificación de 6 x 6. Las células se sembraron a una concentración tal que las células en pocillos no tratados tenían aproximadamente un 80 % de confluencia al final del ensayo. Después de 3 días de tratamiento, el número de células vivas se determinó usando un criterio de valoración Sytox Green como se ha descrito anteriormente ("Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al: Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 11(4):873-87, 2012"). Brevemente, se añadió tinte de ácido nucleico Sytox Green (Invitrogen) diluido en tampón TBS-EDTA a las células a una concentración final de 0.13 µmol/l y se detectó el número de células muertas usando un Acumen Explorer (TTP Labtech, Melbourn, Reino Unido). Después, las células se permeabilizaron mediante la adición durante una noche de saponina (concentración final del 0.03 %, diluida en tampón TBS-EDTA) y se midió el recuento celular total. A continuación se determinó el recuento de células vivas sustrayendo el número de células muertas por pocillo del número total de células. Se realizaron mediciones previas a la dosis para indicar el número de células vivas al comienzo del experimento y, por lo tanto, una indicación de si el régimen de tratamiento había dado como resultado la muerte celular. Los datos se presentan como % de crecimiento utilizando usando las fórmulas NCI de la siguiente manera;

$\{[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100\} + 100$, para valores para los que $Ti \geq Tz$

$\{[(Ti-Tz)/Tz] \times 100\} + 100$, para concentraciones para las que $Ti < Tz$

donde, Tz representa el número de células vivas en el momento cero, C representa el crecimiento de control, y Ti representa el número de células vivas en presencia de cada régimen de fármaco. Esta fórmula da un porcentaje del 0 % al 200 %. Los efectos antiproliferativos se indican mediante puntuaciones del 0 % (sin efecto sobre el crecimiento celular) al 100 % (inhibición completa del crecimiento celular); la muerte celular se indica mediante puntuaciones del 100 % (sin destrucción celular) al 200 % (destrucción de todas las células).

Análisis de la actividad de combinación

La actividad de combinación (sinergia) a través de la matriz de dosis de 6 x 6, se analizó en Genedata Screener12 (Genedata, Basilea, Suiza) usando el modelo de aditividad de dosis de Loewe como se ha descrito previamente (Lehar J, Krueger AS, Avery W, et al: Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat Biotechnol* 27(7):659-66, 2009 y Rickles RJ, Tam WF, Giordano TP, 3rd, et al: Adenosine A2A and beta-2 adrenergic receptor agonists: Novel selective and synergistic multiple myeloma targets discovered through systematic combination screening. *Mol Cancer Ther* 11(7):1432-42, 2012). Este modelo de aditividad proporciona una referencia nula que es predicha por la respuesta esperada si los dos agentes son el mismo fármaco. La superficie del modelo tridimensional, predicho a partir de las dos curvas de respuesta al agente único, se resta de la superficie de efecto de la dosis tridimensional derivado experimentalmente para generar un volumen de diferencia. Este exceso de volumen de matriz se puede integrar para generar una puntuación de sinergia. Se usó un punto de corte de sinergia >5 para identificar las combinaciones de interés en la selección de alto rendimiento inicial.

Los resultados (mostrados en las Figuras 6-17) demuestran que el Ejemplo 18 puede inhibir el crecimiento de un panel de líneas celulares de cáncer con mutaciones de KRAS como monoterapia, y este efecto se mejora sinérgicamente mediante el tratamiento con selumetinib. Las puntuaciones de sinergia para cada línea celular son 25 (A549), 14.3 (H2122), 67.5 (H2009) y 3 (Calu6). Las puntuaciones de sinergia anteriores son un promedio de tres o más experimentos independientes.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes conservantes y antioxidantes. Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado adicional puede ser un agente quelante. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden no estar recubiertas o se pueden recubrir, ya sea para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo dentro del aparato digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

Como alternativa, las composiciones para uso oral se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite.

- 5 Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes.

- 10 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal o en un aceite mineral. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han mencionado anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes otros excipientes tales como edulcorantes, saborizantes y colorantes.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o una mezcla de cualquiera de estos. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

- 20 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la administración parenteral.

- 25 Las composiciones para la administración por inhalación se pueden presentar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Pueden emplearse propulsores para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se diseña convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo. También pueden ser adecuados los inhaladores de polvo seco.

- 30 Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

- 35 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, la administración oral a seres humanos generalmente requerirá, por ejemplo, de 1 mg a 2 g de agente activo (más adecuadamente de 100 mg a 2 g, por ejemplo, de 250 mg a 1.8 g, tal como de 500 mg a 1.8 g, particularmente de 500 mg a 1.5 g, de manera conveniente de 500 mg a 1 g), que se administran combinados con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Se sobreentenderá que, si se requiere una dosis más alta, pueden ser necesarias formas farmacéuticas múltiples, por ejemplo, dos o más comprimidos o cápsulas, con la dosis de principio activo dividida de forma conveniente entre ellos. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente de 10 mg a 0.5 g de un compuesto de esta descripción, aunque una forma de dosificación unitaria puede contener hasta 1 g. De manera conveniente, una única forma farmacéutica sólida puede contener entre 1 y 300 mg de principio activo.

- 45 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de los compuestos de la presente descripción variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del estado de la patología, la edad y el sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios ya conocidos de Medicina.

- 50 Al usar los compuestos de la presente descripción para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrarán de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así pues, por ejemplo, para la administración intravenosa, se utilizará generalmente una dosis comprendida en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis comprendida en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimido.

- 55 En un aspecto de la presente descripción, los compuestos de la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran como comprimidos que comprenden de 10 mg a 500 mg del compuesto de Fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde uno o más comprimidos se administran según sea necesario para alcanzar la dosis deseada.

Como se ha indicado anteriormente, se sabe que la señalización a través de ERK causa la tumorigénesis por uno o más de los efectos de la proliferación de mediación de cáncer y otras células, mediando eventos angiogénicos y mediando la motilidad, la migración y la invasividad de las células cancerosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente descripción poseen una potente actividad antitumoral que se cree que se obtiene por medio de la inhibición de ERK que está implicada en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de las células tumorales y la invasividad y capacidad migratoria de metástasis de las células tumorales.

Por consiguiente, los compuestos de la presente descripción pueden ser valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación e invasividad de células cancerosas de mamífero que conducen a la inhibición del crecimiento y supervivencia tumoral y a la inhibición del crecimiento tumoral metastático. Particularmente, los compuestos de la presente descripción pueden ser valiosos como agentes antiproliferativos y antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido. Particularmente, los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de ERK y que están implicados en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de células tumorales y la capacidad migratoria e invasividad de las células tumorales metastatizantes. Además, los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que están mediados, solo o en parte, por la inhibición de ERK, es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibidor de ERK en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso como un medicamento en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

La frase "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, (iii) retrasa o previene la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad eficaz puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (por ejemplo, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir la metástasis tumoral; inhibir en cierta medida el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse evaluando, por ejemplo, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o evaluando la tasa de respuesta (RR).

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulado por RAS/RAF/MEK/ERK cinasas.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulado por RAS/RAF/MEK/ERK cinasas.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo mediado por ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo mediado por ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso al proporcionar un efecto inhibidor sobre ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso al proporcionar un efecto inhibidor sobre ERK.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso al proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre ERK2.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso al proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre ERK2.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser eficaces en el tratamiento de cualquier cáncer en el que se active la ruta de la RAS/RAF/MEK/ERK cinasa. Los ejemplos de cánceres que se ha informado que tienen dicha activación incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielomonocítica crónica, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, cáncer colorrectal (CRC), cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, glioblastoma, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, neurofibromatosis tipo 1 (NF1), tracto biliar.

En un aspecto, los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de un cáncer seleccionado de NSCLC, cáncer de páncreas, CRC, melanoma, melanoma uveal, NF1 pediátrico, tiroides diferenciado y del tracto biliar.

En un aspecto, los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de cánceres mutantes KRAS o BRAF.

En un aspecto, los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de cánceres dependientes de la ruta de MAPK tales como NSCLC, pancreático y CRC; en algunas realizaciones, dichos cánceres son cánceres mutantes de KRAS como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

En otro aspecto, los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento del melanoma mutante BRAF.

En un aspecto adicional, los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de un cáncer seleccionado de melanoma mutante NRAS, melanoma uveal, NF1 pediátrico, tiroides diferenciado y cáncer del tracto biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de NSCLC, cáncer de páncreas, CRC, melanoma, melanoma uveal, NF1 pediátrico, tiroides diferenciado y del tracto biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de NSCLC, cáncer de páncreas y CRC.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de melanoma mutante BRAF.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de melanoma mutante NRAS, melanoma uveal, NF1 pediátrico, cáncer de tiroides diferenciado y del tracto biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de un cáncer mediado por ERK, en el que el cáncer ha desarrollado resistencia a uno o más inhibidores de la ruta MAPK diferentes.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de NSCLC, cáncer de páncreas, CRC, melanoma, melanoma uveal, NF1 pediátrico, cáncer de tiroides diferenciado y del tracto biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de NSCLC, cáncer de páncreas y CRC.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de melanoma mutante BRAF.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de melanoma mutante NRAS, melanoma uveal, NF1 pediátrico, cáncer de tiroides diferenciado y del tracto biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer mediado por ERK, en el que el cáncer ha desarrollado resistencia a uno o más inhibidores de la ruta MAPK diferentes.

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I).

En las composiciones, métodos y usos anteriores, los compuestos particulares de Fórmula (I) son los compuestos de los Ejemplos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos ilustrativos adicionales para composiciones, métodos y usos son:

2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-7-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
2-(5-Metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona;

- 7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- 7-(3-clorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- 7-(3-(difluorometil)bencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- 7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- 7-(3,4-Difluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*S*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- aducto de ácido etanosulfónico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- aducto de ácido adípico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-6-(Metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- (*R*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona; y
- (*R*)-7-(3-Metoxibencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.

El tratamiento contra el cáncer definido en el presente documento puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además de los compuestos de la presente descripción, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se combina con otro compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o que es útil en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo. El compuesto adicional puede

tener adecuadamente actividades complementarias al compuesto de fórmula (I) de manera que no se afecten adversamente entre sí. En algunos aspectos, dicha terapia de combinación puede evitar o retrasar la resistencia inherente o adquirida atribuible a la activación de la ruta RAS/RAF/MEK/ERK observada con la inhibición de MEK y prevenir o retrasar la resistencia inherente o adquirida mediada por la activación de la ruta RAS.

- 5 Además de proporcionar un tratamiento mejorado para un trastorno hiperproliferativo dado, la administración de ciertas combinaciones puede mejorar la calidad de vida de un paciente en comparación con la calidad de vida experimentada por el mismo paciente que recibe un tratamiento diferente. Por ejemplo, la administración de una combinación a un paciente puede proporcionar una mejor calidad de vida en comparación con la calidad de vida que experimentaría el mismo paciente si recibiera solo uno de los agentes individuales como terapia. Por ejemplo, una terapia combinada
10 puede reducir la dosis de los agentes terapéuticos requeridos. La combinación también puede causar una carga tumoral reducida y de este modo reducir los eventos adversos asociados.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.

- 15 El tratamiento contra el cáncer que se ha definido anteriormente en el presente documento puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la presente descripción, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos
20 tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la poliocinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
25 (ii) agentes antihormonales tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprolrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataza (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;
30 (iii) inhibidores de la función del factor de crecimiento y sus rutas de señalización aguas abajo: se incluyen moduladores de Ab de cualquier factor de crecimiento o dianas del receptor del factor de crecimiento, revisados por Stern *et al.* Critical Reviews in Oncology/Haematology, 2005, 54, págs. 11-29); también se incluyen inhibidores de molécula pequeña de tales dianas, por ejemplo, inhibidores de cinasas, los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-EGFR cetuximab [Erbix, C225] y los inhibidores de la tirosina cinasa, incluyendo inhibidores de la familia de receptores erbB, tales como inhibidores de tirosina cinasa del receptor de la familia de factor de crecimiento epidérmico (EGFR/erbB1) tales como gefitinib o erlotinib, inhibidores de tirosina cinasa de erbB2 tales como lapatinib, e inhibidores mixtos de erbB1/2 tales como afatinib; están disponibles estrategias similares para otras clases de factores de crecimiento y sus receptores, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos o sus receptores, incluyendo c-met y ron; inhibidores de la insulina y del factor de crecimiento de insulina o sus receptores (IGFR, IR), inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o sus receptores (PDGFR), e inhibidores de señalización mediada por otros receptores tirosina cinasas tales como c-kit, AnLK y CSF-1R;
40 también se incluyen moduladores que se dirigen a las proteínas de señalización en la ruta de señalización PI3-cinasa más amplia, por ejemplo, inhibidores de otras isoformas de PI3-cinasa tales como PI3K- β y ser/thr cinasas tales como AKT, mTOR, PDK, SGK, PI4K o PIP5K;
45 también se incluyen inhibidores de serina/treonina cinasas no enumeradas anteriormente, por ejemplo inhibidores de raf tales como vemurafenib, inhibidores de MEK tales como selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), cobimetinib o GDC-0623 (véase, por ejemplo, el documento WO2015/0832840), inhibidores de Abl, tales como imatinib o nilotinib, inhibidores de Btk tales como ibrutinib, inhibidores de Syk tales como fostamatinib, inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo AZD1152), inhibidores de otras ser/thr cinasas tales como JAK, STAT e IRAK4, e inhibidores de cinasa dependientes de ciclina;
50 iv) moduladores de las vías de señalización de daño de ADN, por ejemplo, inhibidores de PARP (por ejemplo, Olaparib), inhibidores de ATR o inhibidores de ATM;
55 v) moduladores de vías apoptóticas y de muerte celular, tales como moduladores de la familia Bcl (por ejemplo, ABT-263 / Navitoclax, ABT-199);
vi) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasa del receptor de VEGF, tal como sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib y vandetanib (y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];
60 (vii) agentes de daño vascular, tales como Combretastatin A4;

(viii) agentes antiinvasión, por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src cinasas (dasatinib, J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno urocinasa o anticuerpos contra la Heparanasa];

5 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de linfocitos T, enfoques que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos. Los ejemplos específicos incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos a PD-1 (por ejemplo, BMS-936558), PDL-1 o CTLA4
10 (por ejemplo, ipilimumab y tremelimumab);
(x) terapias basadas en ARNi o antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a las dianas enumeradas.

(xi) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia de profármacos enzimática dirigida a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y enfoques para
15 aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.

De acuerdo con este aspecto, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antitumoral, en particular cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) - (xi)
20 anteriormente. En particular, el agente antitumoral enumerado en los apartados (i)-(xi) anteriormente es el estándar de atención médica para el cáncer específico que se ha de tratar; el experto en la técnica comprenderá el significado de "estándar de atención médica".

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente antitumoral, en particular, un agente antitumoral seleccionado de uno
25 enumerado en (i) - (xi) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno
enumerado en (i) - (xi) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (xi) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otra característica, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (xi)
35 anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente antitumoral, en particular, un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i)
40 anteriormente.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno
45 enumerado en (i) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno
50 enumerado en (i) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otra característica, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i)
55 anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, junto con otro agente antitumoral, en particular, un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (iii) anteriormente.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (iii) anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (iii) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (iii) anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otra característica, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (iii) anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto, los ejemplos adecuados de agentes antitumorales enumerados en (iii) anteriormente son aquellos agentes que también actúan sobre las MAPK cinasas, particularmente en la cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK, tal como los inhibidores de MEK.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de MEK, tal como selumetinib (ARRY-142886).

En un aspecto, la combinación anterior del compuesto de fórmula (I) y selumetinib (ARRY-142886) es adecuada para su uso en el tratamiento de cualquier cáncer dependiente de la ruta MAPK, tal como NSCLC, cáncer de páncreas o CR, opcionalmente junto con el terapia de referencia.

La combinación de un compuesto de Fórmula (I) y un agente antitumoral enumerados en (iii) anteriormente, particularmente otro agente que actúa sobre las MAPK cinasas, particularmente en la cascada de señalización RAS-RAF-MEK-ERK tales como inhibidores de MEK, puede ser particularmente útil en el tratamiento de tumores con una mayor prevalencia de mutación en KRAS o BRAF.

Las combinaciones particulares de la presente descripción comprenden cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en el presente documento (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) y un inhibidor de MEK tal como selumetinib (ARRY-142886) como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Los ejemplos ilustrativos adicionales para combinaciones de la presente descripción y un inhibidor de MEK, tal como selumetinib (ARRY-142886), son:

2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
2-(5-Metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;

7-(3-clorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 7-(3-(difluorometil)bencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-
 8(5*H*)-ona;
 7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
 5 *a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 10 (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-
 8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
 15 *a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 20 (*S*)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-
 8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 25 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 30 (*S*)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-
 35 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-7-(4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*S*)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 40 7-(3,4-Difluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-
 ona;
 (*S*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 45 aducto de ácido etanosulfónico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-
 il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 aducto de ácido adipico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-
 il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 50 (*R*)-7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-
 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-6-(Metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-
 55 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona; y
 (*R*)-7-(3-Metoxibencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-
a]pirazin-8(5*H*)-ona.

60 En todas las combinaciones anteriores, se entenderá que la combinación también puede dosificarse con terapia de
 referencia, según lo entiende el experto en la técnica, tal como otros tratamientos de (i) a (xi) anteriormente. En otros
 aspectos, de forma adecuada la referencia puede seleccionarse del numeral (i) anteriormente mencionado.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona una combinación triple adecuada para
 su uso en el tratamiento del cáncer

- a) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un compuesto seleccionado de (iii) anteriormente (tal como otro compuesto que actúa sobre MAPK cinasas), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) terapia de referencia para el cáncer a tratar.

5 De forma adecuada, la terapia de referencia puede dosificarse de acuerdo con su régimen normal de dosificación, como entenderá un experto en la técnica.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un kit que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) – (xi) anteriormente en el presente documento.

10 De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agente antitumoral seleccionado entre uno de los que se enumeran en los apartados (i)–(xi) anteriormente en la presente en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
- 15 c) un medio de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agente anti-tumoral que se selecciona de uno descrito como (i) – (xi) en la presente anteriormente en una segunda
- 20 forma de dosificación unitaria;
- c) medios contenedores para contener dichas primera y segunda formas de dosificación; y opcionalmente
- d) instrucciones para su uso.

25 En la presente, cuando se utiliza el término "combinación" o "combinado", se debe sobreentender que se refiere a la administración simultánea, secuencial o por separado. En un aspecto de la presente descripción, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la presente descripción, "combinación" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la presente descripción, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debería ser tal que se pierda el efecto beneficioso.

30 Aunque los compuestos de la Fórmula (I) son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que se requiera para inhibir ERK. Por lo tanto, son útiles como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

Atención médica personalizada

35 Otro aspecto de la presente descripción se basa en la identificación de un vínculo entre el estado del gen que codifica KRAS y la susceptibilidad al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I). Por lo tanto, esto proporciona oportunidades, métodos y herramientas para seleccionar pacientes para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), particularmente pacientes con cáncer, y/o evitar el tratamiento en pacientes con menos posibilidad de responder terapéuticamente al tratamiento, evitando así un tratamiento innecesario y cualquier efecto secundario que pueda asociarse con dicho tratamiento no efectivo.

40 La presente descripción se refiere a herramientas y métodos de selección de pacientes (incluyendo medicina personalizada). La selección se basa en si las células tumorales a tratar poseen un gen KRAS mutante o de tipo salvaje. Por lo tanto, el estado del gen KRAS puede usarse como un biomarcador de susceptibilidad al tratamiento con un inhibidor de ERK.

45 Existe una clara necesidad de biomarcadores que enriquecerán o seleccionarán pacientes cuyos tumores responderán al tratamiento con un inhibidor de ERK, tal como un compuesto de Fórmula (I). Los biomarcadores de selección de pacientes que identifican los pacientes con más posibilidad de responder a un agente son ideales en el tratamiento del cáncer, ya que reducen el tratamiento innecesario de pacientes con tumores sin respuesta a los efectos secundarios potenciales de dichos agentes.

50 Un biomarcador se puede describir como "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica". Un biomarcador es cualquier indicador identificable y mensurable asociado con una afección o enfermedad particular donde existe una correlación entre la presencia o el nivel del biomarcador y algún aspecto de la afección o enfermedad (que incluye la presencia, el nivel o nivel cambiante, el tipo, la etapa, la susceptibilidad a la afección o enfermedad o la capacidad de respuesta a un fármaco utilizado para tratar la afección o enfermedad). La correlación puede ser

55 cualitativa, cuantitativa o tanto cualitativa como cuantitativa. Habitualmente, un biomarcador es un compuesto,

fragmento de compuesto o grupo de compuestos. Dichos compuestos pueden ser cualquier compuesto encontrado en, o producido por, un organismo, incluyendo proteínas (y péptidos), ácidos nucleicos y otros compuestos.

- Los biomarcadores pueden tener un poder predictivo y, como tales, pueden usarse para predecir o detectar la presencia, nivel, tipo o fase de afecciones o enfermedades particulares (incluyendo la presencia o nivel de microorganismos o toxinas particulares), la susceptibilidad (incluida la susceptibilidad genética) a afecciones o enfermedades particulares, o la respuesta a tratamientos particulares (incluidos los tratamientos farmacológicos). Se cree que los biomarcadores desempeñarán una función cada vez más importante en el futuro del descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante la mejora de la eficacia de programas de investigación y desarrollo. Los biomarcadores se pueden utilizar como agentes diagnósticos, monitores del avance de una enfermedad, monitores del tratamiento e indicadores del resultado clínico.
- Por ejemplo, varios proyectos de investigación de biomarcadores están intentando identificar marcadores de tipos de cáncer específicos y de enfermedades cardiovasculares e inmunológicas específicas. Se cree que el desarrollo de nuevos biomarcadores validados conducirá tanto a reducciones significativas en los costos de desarrollo de fármacos y atención médica como a mejoras significativas en el tratamiento para una amplia variedad de enfermedades y afecciones.
- Se puede requerir un biomarcador para diseñar ensayos clínicos de forma óptima y obtener la mayor información a partir de estos ensayos. El marcador puede ser mensurable en tejidos sustitutos y tumorales. Idealmente, estos marcadores también se correlacionarán con la eficacia y, por lo tanto, podrían utilizarse a la larga para la selección de pacientes.

- Por lo tanto, el problema técnico que subyace en este aspecto de la presente descripción es la identificación de los medios para la estratificación de pacientes para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I). El problema técnico se resuelve mediante la provisión de las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y/o descripción en la presente.

- La presente descripción proporciona un método para determinar la sensibilidad de las células a un compuesto de Fórmula (I). El método comprende determinar el estado del gen KRAS en dichas células. Las células se identifican como susceptibles de ser sensibles a un compuesto de Fórmula I si las células poseen un gen KRAS mutado. Por lo tanto, se predice que los pacientes con un gen KRAS mutado son particularmente susceptibles al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I). Una célula se define como sensible a un compuesto de Fórmula (I) si inhibe el aumento en el número de células en un ensayo de crecimiento celular (bien a través de la inhibición de la proliferación celular y/o a través del aumento de la muerte celular). Los métodos de la presente descripción son útiles para predecir qué células tienen más probabilidades de responder a un compuesto de Fórmula (I) mediante la inhibición del crecimiento.

- La presente descripción se basa además, en parte, en métodos que pueden usarse para determinar la capacidad de respuesta del paciente a un compuesto de Fórmula (I) que incluye determinar si administrar un compuesto de Fórmula (I). Específicamente, los métodos de la presente descripción incluyen la determinación del estado del gen KRAS. La presencia de un gen KRAS mutado indica que es más probable que las células tumorales respondan mediante la inhibición del crecimiento cuando entran en contacto con un compuesto de Fórmula (I). Por lo tanto, el estado del gen KRAS puede usarse para seleccionar pacientes para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I).

Una muestra "representativa del tumor" puede ser la muestra tumoral real aislada o puede ser una muestra que ha sido procesada adicionalmente, por ejemplo, una muestra de ácido nucleico amplificado por PCR de la muestra tumoral.

Definiciones:

En esta sección de atención médica personalizada:

- El término "alelo" se refiere a una forma particular de un locus genético, que se distingue de otras formas por su secuencia de nucleótidos o aminoácidos particular.

Las "reacciones de amplificación" son reacciones de ácidos nucleicos que dan como resultado la amplificación específica de ácidos nucleicos diana sobre ácidos nucleicos no diana. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una reacción de amplificación muy conocida.

- El término "cáncer" se utiliza en la presente para referirse al crecimiento neoplásico que surge de la transformación celular a un fenotipo neoplásico. Dicha transformación celular a menudo implica una mutación genética.

Un "gen" es un segmento de ADN que contiene toda la información para la biosíntesis regulada de un producto de ARN, que incluye un promotor, exones, intrones y otros elementos de la secuencia que pueden estar ubicados en las regiones flanqueantes 5' o 3' (no en las partes transcritas del gen) que controlan la expresión.

- La expresión "estado genético" se refiere a si el gen es natural o no (es decir, mutado).

"Etiqueta" se refiere a una composición capaz de producir una señal detectable indicativa de la presencia del polinucleótido diana en una muestra de ensayo. Las etiquetas adecuadas incluyen radioisótopos, cromóforos nucleotídicos, enzimas, sustratos, moléculas fluorescentes, restos quimioluminiscentes, partículas magnéticas, restos bioluminiscentes y similares. Como tal, una etiqueta es cualquier composición detectable por medios espectroscópicos,

fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos.

La expresión "variación no sinónima" se refiere a una variación (variante) en la secuencia codificante de un gen o que se solapa con ella que da como resultado la producción de una secuencia de polipéptidos distinta (alterada). Estas variaciones pueden o no afectar a la función de la proteína e incluir variantes con cambio de sentido (que dan como resultado la sustitución de un aminoácido por otro), variantes sin sentido (que dan como resultado un polipéptido truncado debido a la generación de un codón de terminación prematura) y variantes de inserción/delección.

La expresión "variación sinónima" se refiere a una variación (variante) en la secuencia codificante de un gen que no afecta a la secuencia del polipéptido codificado. Estas variaciones pueden afectar a la función de la proteína de forma indirecta (por ejemplo, alterando la expresión del gen), pero en ausencia de evidencia de lo contrario, por lo general, se asume que son inocuas.

La expresión "ácido nucleico" se refiere a moléculas de ARN y ADN monocatenario o bicatenario que incluyen ácidos nucleicos naturales encontrados en la naturaleza y/o ácidos nucleicos artificiales, modificados, que tienen esqueletos o bases modificados, tal como se conocen en la técnica.

El término "cebador" se refiere a una secuencia de oligonucleótidos de ADN monocatenario que puede actuar como punto de iniciación para la síntesis de un producto de extensión de cebadores que sea complementario a la hebra de ácido nucleico a copiar. La longitud y la secuencia del cebador deben ser tales que puedan iniciar la síntesis de los productos de extensión. Un cebador típico contiene al menos aproximadamente 7 nucleótidos de longitud de una secuencia sustancialmente complementaria a la secuencia diana, pero se prefieren los cebadores algo más largos. Habitualmente, los cebadores contienen aproximadamente 15-26 nucleótidos, pero también pueden emplearse cebadores más largos o más cortos.

Un "sitio polimórfico" es una posición en un locus en la cual se encuentran al menos dos secuencias alternativas en una población.

El término "polimorfismo" se refiere a la variación de la secuencia observada en un individuo en el sitio polimórfico. Los polimorfismos incluyen sustituciones, inserciones, delecciones y microsatélites de nucleótidos y pueden, aunque no necesariamente, dar como resultado diferencias detectables en la expresión génica o función de la proteína. En ausencia de evidencias de un efecto en la expresión o función de la proteína, generalmente se considera que los polimorfismos comunes, que incluyen las variantes no sinónimas, están incluidos en la definición de secuencia génica natural. El NCBI mantiene un catálogo de polimorfismos humanos y anotación asociada, que incluye la validación, frecuencias observadas y asociación con enfermedades (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Cabe señalar que el término "polimorfismo", cuando se utiliza en el contexto de secuencias génicas, no se debería confundir con el término "polimorfismo" cuando se utiliza en el contexto de la forma en estado sólido de un compuesto, que es la naturaleza cristalina o amorfa de un compuesto. Un experto en la técnica comprenderá el significado que se pretende por su contexto.

"Sonda" se refiere a oligonucleótidos específicos de secuencia monocatenaria que tienen una secuencia que es exactamente complementaria a la secuencia diana del alelo a detectar.

"Respuesta" se define mediante mediciones tomadas de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) que implican la clasificación de los pacientes en dos grupos principales: los que muestran una respuesta parcial o estable, y los que muestran signos de enfermedad progresiva.

"Condiciones de hibridación rigurosas" se refiere a una incubación durante una noche a 42 °C en una solución que comprende formamida al 50 %, 5x SSC (NaCl 750 mM, citrato trisódico 75 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7,6), solución de Denhardt 5x, sulfato de dextrano al 10 %, y 20 pg/ml de ADN de esperma de salmón esquilado desnaturalizado, seguido de lavado de los filtros en 0.1x SSC a aproximadamente 65 °C.

"Supervivencia" incluye una supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes.

La "supervivencia global" (OS) se define como el tiempo desde el inicio de la administración del fármaco hasta la muerte por cualquier causa. La "supervivencia sin progresión" (SSP) se define como el tiempo desde el inicio de la administración del fármaco a la primera aparición de enfermedad progresiva o muerte por cualquier causa.

La presente invención describe un método para seleccionar un paciente con cáncer adecuado para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método;

(a) analizar a un paciente con cáncer para determinar si el gen KRAS en el tumor del paciente es de tipo salvaje o mutante; y seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) basado en el mismo.

En una realización, el estado del gen KRAS en un tumor de un paciente es determinante a partir de una muestra biológica obtenida de dicho paciente. En una realización, la muestra biológica es una muestra que contiene células tumorales. En una realización, la muestra biológica es una que contiene ADN tumoral, tal como una muestra de sangre. De acuerdo con un aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para seleccionar un paciente para el

tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método obtener una muestra de un paciente que comprende células tumorales o ácido nucleico de la célula tumoral; determinar si el gen KRAS en las células tumorales del paciente es de tipo salvaje o mutante; y seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) basado en el mismo.

5 El método puede incluir o excluir el propio paso de aislamiento de la muestra del paciente. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método determinar si el gen KRAS en una célula tumoral o una muestra que contiene ácido nucleico previamente aislada del paciente, es de tipo salvaje o mutante; y seleccionar un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) basado en el mismo.

10 En una realización, el paciente se selecciona para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) si la célula tumoral tiene un gen KRAS mutante.

De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para predecir la capacidad de respuesta del paciente a un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método determinar si el gen KRAS en las células tumorales del paciente es de tipo salvaje o mutante y basarse en el mismo, prediciendo la capacidad de respuesta del paciente al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I).

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para determinar la probabilidad de eficacia del tratamiento con un compuesto de fórmula I en un paciente humano afectado con cáncer que comprende: determinar si el gen o genes KRAS en las células tumorales del paciente es tipo salvaje o mutante y basándose en el mismo, predecir la capacidad de respuesta del paciente al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I).

20 Para el propósito de la presente descripción, el estado de un gen de tipo silvestre se entiende que indica la expresión normal o apropiada del gen y la función normal de la proteína codificada. Por el contrario, el estado mutante pretende indicar una expresión génica anormal o inapropiada, o la expresión de una proteína con función alterada, consistente con las funciones conocidas de KRAS mutante en cáncer (como se describe en el presente documento). Cualquier número de alteraciones genéticas o epigenéticas, incluidas, sin carácter limitante, la mutación, amplificación, delección, reorganización genómica o cambios en el perfil de metilación, puede dar como resultado un estado mutado. Sin embargo, si dichas alteraciones dan igualmente como resultado una expresión adecuada de la proteína normal o una variante funcionalmente equivalente, entonces el estado genético se considera natural. Ejemplos de variantes que resultarían típicamente en un estado del gen mutante funcional incluyen variantes de codificación sinónimas y polimorfismos comunes (sinónimos o no sinónimos). Tal como se discute más adelante, el estado genético se puede evaluar mediante un ensayo funcional o se puede inferir de la naturaleza de las desviaciones detectadas a partir de una secuencia de referencia.

En ciertas realizaciones, el estado de tipo salvaje o mutante del gen KRAS se determina por la presencia o ausencia de variaciones de ácido nucleico no sinónimas en los genes. Las variaciones no sinónimas observadas que corresponden a polimorfismos comunes conocidos sin efectos funcionales anotados no contribuyen a un estado genético mutado.

35 Detalles de acceso a Genbank de KRAS: KRAS NM_004985

Será evidente que las secuencias del gen y ARNm descritas para KRAS y la secuencia de la proteína KRAS son cada una, una secuencia representativa. En individuos normales existen dos copias de cada gen, una copia materna y una paterna, que tendrán probablemente algunas diferencias de secuencia, es más, en una población existirán numerosas variantes alélicas de la secuencia génica. Otras secuencias consideradas como naturales incluyen aquellas que poseen uno o más cambios sinónimos a la secuencia de ácido nucleico (donde los cambios no alteran la secuencia de la proteína codificada), polimorfismos comunes no sinónimos (por ejemplo, polimorfismos de la línea germinal) que alteran la secuencia de la proteína pero no afectan a la función de la proteína y cambios de secuencia que no están en el sitio de corte y empalme intrónicos.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para determinar la probabilidad de eficacia del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) en un paciente humano afectado con cáncer que comprende: detectar la presencia o ausencia de al menos un no sinónimo la varianza de ácido nucleico no sinónima en el gen KRAS de dicho paciente con respecto al gen de tipo silvestre, en donde la presencia de al menos una varianza de ácido nucleico no sinónima somática en el gen KRAS indica que es probable que el tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) sea eficaz.

50 De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para evaluar la susceptibilidad de un individuo al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), cuyo método comprende:

- (i) determinar el estado de mutación no sinónima del gen KRAS en el ácido nucleico de células tumorales del individuo; y,
- (ii) determinar la susceptibilidad probable del individuo al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) por referencia al estado de mutación no sinónima del gen KRAS en las células tumorales.

55 Existen numerosas técnicas disponibles para el experto en la técnica para determinar el estado génico de KRAS. El

estado genético se puede determinar mediante la determinación de la secuencia de ácido nucleico. Esto podría ser mediante secuenciación directa del gen entero o análisis de sitios específicos dentro del gen, por ejemplo, sitios habitualmente mutados.

Un medio alternativo para determinar si el gen KRAS es de tipo salvaje o mutante es evaluar la función del gen transcrito. La mutación funcional de este gen KRAS produce una proteína que tiene capacidad de hidrólisis de GTP alterada. El KRAS mutante persiste en un estado activo unido a GTP, lo que conduce a una estimulación constitutiva y desregulada de la señalización aguas abajo de la ruta en las células, incluyendo, pero sin limitación, la activación de las rutas Raf, PI3K y Ral.

Los ensayos para evaluar el estado funcional de las variantes de KRAS al expresarse en células incluyen, pero sin limitación:

- (i) aumento de la unión al dominio de unión Ras (RBD) de Raf1
- (ii) niveles aumentados de ERK1/2, MEK1/2 o Akt fosforilados;
- (iii) aumento del foco y formación de colonias de células NIH-3T3 transfectadas con la variante de KRAS

Muestras

La muestra del paciente a ensayar para el estado del gen puede ser cualquier muestra de tejido tumoral, muestra que contenga células tumorales o que contenga ácido nucleico tumoral, obtenida u obtenible del individuo. La muestra de prueba es convenientemente una muestra de sangre, frotis bucal, biopsia u otro fluido o tejido corporal obtenido a partir de un individuo. Los ejemplos particulares incluyen células tumorales circulantes, ADN circulante en el plasma o suero, células aisladas del fluido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario, esputo pulmonar para pacientes con tumores en el pulmón, una biopsia aspirativa con aguja fina de un paciente con cáncer de mama, orina, sangre periférica, un raspado de células, un folículo de cabello, una punción en la piel o una muestra bucal.

Se apreciará que la muestra de ensayo puede ser igualmente una secuencia de ácido nucleico correspondiente a la secuencia en la muestra de ensayo, es decir, que toda o una parte de la región en el ácido nucleico de la muestra puede amplificarse primero usando cualquier técnica conveniente, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), antes del análisis. El ácido nucleico puede ser ADN genómico o ARN celular fraccionado o completo. En realizaciones particulares, el ARN es ARN celular completo y se usa directamente como molde para etiquetar una primera hebra de ADNc usando cebadores aleatorios o cebadores de poli A. El ácido nucleico o la proteína en la muestra de prueba se puede extraer de la muestra de acuerdo con metodologías estándar (remítase a Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4.^a edición, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), *Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.*).

Los métodos de diagnóstico de la presente descripción se pueden realizar usando una muestra previamente tomada del individuo o paciente. Dichas muestras se pueden preservar congelándolas o fijar y embeber en formalina-parafina u otro medio. Como alternativa, puede obtenerse y utilizarse una muestra que contiene una célula tumoral fresca.

Los métodos de la presente descripción se pueden aplicar usando células de cualquier tumor. Tumores adecuados para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) se han descrito anteriormente en la presente.

Métodos para la detección de ácidos nucleicos

La detección de ácidos nucleicos KRAS mutantes puede emplearse, en el contexto de la presente descripción, para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Dado que las mutaciones en estos genes ocurren a nivel de ADN, los métodos de la presente descripción pueden basarse en la detección de mutaciones o variaciones en el ADN genómico, así como en las transcripciones y las propias proteínas. Puede ser deseable confirmar las mutaciones en el ADN genómico mediante el análisis de transcritos y/o polipéptidos para garantizar que la mutación detectada se expresa realmente en el sujeto.

Será evidente para los expertos en la técnica que hay un gran número de procedimientos analíticos que pueden usarse para detectar la presencia o ausencia de nucleótidos variantes en una o más posiciones en un gen. En general, la detección de una variación alélica requiere una técnica de discriminación de mutaciones, opcionalmente una reacción de amplificación (tal como una basada en la reacción en cadena de la polimerasa) y opcionalmente un sistema de generación de señales. Existen multitud de técnicas de detección de mutaciones disponibles en la técnica y estas se pueden utilizar combinadas con un sistema de generación de señales del cual hay numerosos disponibles en la técnica. Muchos métodos para la detección de variaciones alélicas son revisados por Nollau *et al.*, *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 1114-1120; Anderson SM. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2011, **11**, 635-642; Meyerson M. *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, 2010, **11**, 685-696; y en libros de texto estándar, por ejemplo, "*Laboratory Protocols for Mutation Detection*", Ed. por U. Landegren, Oxford University Press, 1996 y "PCR", 2.^a Edición por Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.

Como se ha indicado anteriormente, la determinación de la presencia o ausencia de una varianza o pluralidad particular de variaciones en el gen KRAS en un paciente con cáncer se puede realizar de varias maneras. Dichas pruebas se realizan habitualmente utilizando ADN o ARN recogido a partir de muestras biológicas, por ejemplo, biopsias de tejido, orina, heces, esputo, sangre, células, raspados de tejido, aspirados de mama u otros materiales celulares y se pueden

realizar mediante una variedad de métodos, que incluyen, sin carácter limitante, PCR, hibridación con sondas aleloespecíficas, detección de mutaciones enzimáticas, escisión química de apareamientos erróneos, espectrometría de masas o secuenciación de ADN, incluida la minisequenciación.

5 Las técnicas de detección de mutaciones adecuadas incluyen sistema de mutación refractaria de amplificación (ARMS™), extensión lineal del sistema de mutación refractaria de amplificación (ALEX™), sistema de cebado de oligonucleótidos competitivo (COPS), Taqman, balizas moleculares, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), y sitio de restricción por PCR y técnicas de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET).

10 En realizaciones particulares, el método empleado para determinar el nucleótido o nucleótidos dentro de un gen biomarcador se selecciona de: amplificación específica de alelo (PCR específica de alelo) - tal como sistema de mutación refractaria de amplificación (ARMS), secuenciación, ensayo de discriminación alélica, hibridación, polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP) o ensayo de ligación de oligonucleótidos (OLA).

15 La generación de ácidos nucleicos para análisis a partir de muestras generalmente requiere la amplificación de los ácidos nucleicos. Muchos métodos de amplificación se basan en una reacción en cadena enzimática (tal como una reacción en cadena de la polimerasa, una reacción en cadena de la ligasa o una replicación de secuencia autosostenida) o a partir de la replicación de todo o parte del vector en el cual se ha clonado. Preferiblemente, la amplificación de acuerdo con la presente descripción es una amplificación exponencial, tal como se muestra, por ejemplo, por la reacción en cadena de la polimerasa.

20 Se han descrito muchos métodos de amplificación de señales y dianas en la bibliografía, por ejemplo, las revisiones generales de estos métodos en Landegren, U. , *et al.*, *Science*, 1988 242, 229-237 y Lewis, R., *Genetic Engineering News* 1990, 10, 54-55. Estos métodos de amplificación se pueden usar en los métodos de la presente descripción, e incluyen reacción en cadena de polimerasa (PCR), PCR in situ, reacción de amplificación de ligasa (LAR), hibridación de ligasa, replicasa de bacteriófago Q β , sistema de amplificación basado en transcripción (TAS), amplificación genómica con secuenciación de transcritos (GAWTS), amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (NASBA) e hibridación in situ. Los cebadores adecuados para su uso en varias técnicas de amplificación se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

30 La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método de amplificación de ácidos nucleicos descrito, entre otros, en las patentes de Estados Unidos N.ºs 4 683 195 y 4 683 202. La PCR consiste en ciclos repetidos de reacciones de extensión de cebadores generados por la ADN-polimerasa. El ADN diana se desnaturaliza con calor y se hibridan dos oligonucleótidos, que se unen a la secuencia diana en hebras opuestas del ADN a amplificar. Estos oligonucleótidos se convierten en cebadores para su uso con la ADN-polimerasa. El ADN se copia por extensión de los cebadores para realizar una segunda copia de ambas hebras. Mediante la repetición del ciclo de desnaturalización por calor, hibridación y extensión de los cebadores, el ADN diana se puede amplificar un millón de veces o más en aproximadamente de dos a cuatro horas. La PCR es una herramienta de biología molecular que se debe utilizar junto con una técnica de
35 detección para determinar los resultados de la amplificación. Una ventaja de la PCR es que aumenta la sensibilidad amplificando la cantidad de ADN diana en de 1 millón a 1000 millones de veces en aproximadamente 4 horas. La PCR se puede utilizar para amplificar cualquier ácido nucleico conocido en un contexto diagnóstico (Mok *et al.*, *Gynaecologic Oncology*, 1994, 52: 247-252).

40 Una técnica de amplificación aleloespecífica, tal como el sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS™) (Newton *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 2503-2516), también se puede utilizar para detectar mutaciones de una sola base. En las condiciones de amplificación de PCR apropiadas, una no coincidencia de una sola base ubicada en el extremo 3' del cebador es suficiente para la amplificación preferencial del alelo perfectamente apareado (Newton *et al.*, 1989, *supra*), permitiendo la discriminación de especies estrechamente relacionadas. La base de un sistema de amplificación que utiliza los cebadores descritos anteriormente es que los oligonucleótidos con un residuo 3' apareado
45 erróneamente no funcionarán como cebadores en la PCR en condiciones adecuadas. Este sistema de amplificación permite el genotipado únicamente mediante la inspección de las mezclas de reacción después de la electroforesis con gel de agarosa.

50 El análisis de los productos de amplificación se puede realizar utilizando cualquier método que pueda separar los productos de amplificación según su tamaño, incluida la electroforesis en gel manual y automatizada, espectrometría de masas y similares.

Los métodos de aislamiento, amplificación y análisis de ácidos nucleicos son rutinarios para un experto en la técnica y se pueden encontrar ejemplos de los protocolos en, por ejemplo, Green & Sambrook, Eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (2012, 4ª edición, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) Una fuente de protocolos particularmente útil para los métodos utilizados en la amplificación por
55 PCR es *PCR (Basics: From Background to Bench)* de M. J. McPherson, S. G. Mailer, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1.ª edición (15 de octubre, 2000), ISBN: 0387916008.

En otras realizaciones adicionales, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) para su uso en la prevención y tratamiento del cáncer con células tumorales identificadas

como portadoras de un gen KRAS mutante.

Para todos los aspectos anteriores, las formas mutantes de KRAS determinadas/identificadas están en todas las posiciones a través del gen.

- 5 En aspectos adicionales, los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres mutantes de BRAF. La información proporcionada anteriormente en esta sección de atención médica personalizada para cánceres con KRAS mutante se puede aplicar de manera análoga a los cánceres resistentes a BRAF, diferente de los detalles de acceso al Genbank. Detalles de acceso a Genbank de BRAF: BRAF NM_004333.

Descripción de las figuras

- 10 La Figura 1 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1 (Ejemplo 18a).

La Figura 2 muestra el termograma de DSC del aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1 (Ejemplo 18a).

- 15 La Figura 3 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1 (Ejemplo 34).

La Figura 4 muestra el termograma de DSC del aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1 (Ejemplo 34).

- 20 La Figura 5 muestra la Inhibición del Crecimiento Tumoral por el Ejemplo 18a junto con selumetinib (ARRY-142886) en el modelo de xenoinjerto A549.

Figura 6: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

- 25 Figura 7: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

- Figura 8: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

- Figura 9: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

- 35 Figura 10: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

Figura 11: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

- 40 Figura 12: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

- Figura 13: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

- Figura 14: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

- 50 Figura 15: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

Figura 16: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

Figura 17: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

Ejemplos

La presente descripción se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los que, en general:

- (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 25 °C y en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a menos que se indique otra cosa;
- (ii) las evaporaciones se realizaron por evaporación rotatoria o utilizando equipo Genevac o evaporador Biotage v10 al vacío y se realizaron procedimientos de tratamiento después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;
- (iii) se realizaron purificaciones por cromatografía ultrarrápida en un Teledyne Isco CombiFlash® Rf o Teledyne Isco CombiFlash® Companion® usando columnas de sílice RediSep Rf Gold™ prerellenadas (20-40 µm, partículas esféricas), Cartuchos GraceResolv™ (sílice Davisil®) o cartuchos Silicycle (40 - 63 µm).
- (iv) la cromatografía preparativa se realizó en un instrumento de HPLC prep. Gilson con recogida UV;
- (v) la cromatografía preparativa quiral se realizó en un instrumento Gilson con recogida UV (colector inyector/fracción 233, bombas 333 y 334, detector UV 155), o un sistema Interchim PuriFlash 4250-250 o un sistema Novasep LC50 con detector UV Knauer K2501;
- (vi) Los rendimientos, cuando estén presentes, no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse;
- (vii) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula I se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN); los valores de desplazamiento químico de RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron usando un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz) o Bruker Avance 400 (400 MHz)]; las mediciones se tomaron a temperatura ambiente a menos que se especifique otra cosa; las siguientes abreviaturas se han utilizado: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de trillizos; s a, señal amplia; donde "DMSO" se denomina disolvente usado en RMN se entiende que es d6-DMSO;
- (viii) en general, los subproductos de la Fórmula I también se caracterizaron por espectroscopía de masas después de cromatografía líquida (LCMS o UPLC); el análisis por UPLC se realizó usando una UPLC Waters equipada con un espectrómetro de masas Waters SQ (temperatura de columna 40, UV = 220-300 nm, espectrometría de masas = ESI con conmutación positiva/negativa) a un caudal de 1 ml/min usando un sistema disolvente del 97 % de A + 3 % de B al 3 % de A al 97 % de B durante 1.50 min (tiempo de ejecución total con equilibrio de vuelta a las condiciones iniciales, etc. 1.70 min), donde A = ácido fórmico al 0.1 % en agua (para tratamiento ácido) o amoníaco al 0.1 % en agua (para el trabajo de base) B = acetonitrilo. Para el análisis ácido, la columna utilizada fue Waters Acquity HSS T3 de 1.8 µm 2.1 x 50 mm, para análisis de base, la columna utilizada fue Waters Acquity BEH 1.7 µm 2.1 x 50 mm; LCMS se realizó usando Waters Alliance HT (2795) equipada con un espectrómetro de masas Waters ZQ ESCi y una columna Phenomenex Gemini -NX (50 x 2.1 mm 5 µm) con un caudal de 1.1 ml/min al 95 % de A al 95 % de B durante 4 min con un mantenimiento de 0.5 min. El modificador se mantuvo con una proporción constante de un 5 % de C (acetonitrilo:ácido fórmico al 0.1 % en agua 50:50) o D (acetonitrilo:hidróxido de amonio al 0.1 % en agua 50:50 (0.88 SG)) dependiendo de si se trataba de un método ácido o básico.
- (ix) La purificación de intercambio iónico se realizó generalmente usando una SCX-2 (sílice funcionalizada con ácido propilsulfónico Biotage, fabricada utilizando un silano trifuncional, sin protección de los extremos).
- (x) La pureza intermedia se evaluó mediante cromatografía en capa fina, espectrometría de masas, HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y/o análisis de RMN.
- (xi) La difracción de polvo de rayos X se realizó usando un Bruker D4. El difractograma de polvo de rayos X se determinó colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte para obleas de cristal de silicio simple (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre que funcionaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms. La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una hendidura de divergencia variable automática ajustada en V20, y la radiación reflejada se dirigió a través de una hendidura anti dispersión de 5.89 mm y una hendidura detectora de 9.55 mm. Las muestras se midieron en geometría de reflexión en configuración $\theta - 2\theta$ en el rango de exploración de 2° a 40° 2 θ con una exposición nominal de 0.12 segundos por cada 0.02° de aumento. El instrumento estaba equipado con un detector sensible a la posición (Lynxeye). Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X de polvo sobrentenderán que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micras y relaciones entre las dimensiones no unitarias lo que puede afectar al análisis de las muestras. El experto también comprenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra. Por tanto los datos de los patrones de difracción presentados no

deben considerarse como valores absolutos.

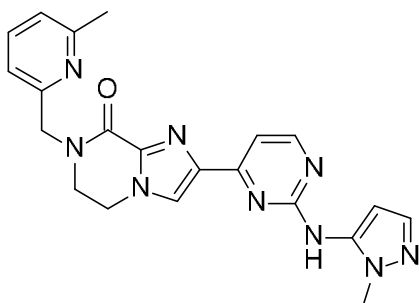
(xii) Se realizó una calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando una TA Instruments Q2000 DSC. Normalmente, se calentaron menos de 5 mg de material contenido en una cápsula de aluminio estándar dotada de una tapa en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 300 °C con una velocidad de calentamiento constante de 10 °C por minuto. Se usó un gas de purga usando nitrógeno - caudal 50 ml por minuto.

(xiii) se han usado las siguientes abreviaturas:-

	Precatalizador	XantPhos de 2ª generación	Cloro[(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
10	18-corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano	
	ac.	Acuoso	
	atm	una unidad de presión atmosférica	
	Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo	
	Precatalizador	BrettPhos de 3ª generación	metanosulfato de [2-(di-1-adamantilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
15	CDCl ₃	deutero-cloroformo	
	DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre	
	DCM	diclorometano	
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina	
	DIPEA	diisopropiletilamina	
20	DMF	dimetilformamida	
	DMSO	sulfóxido de dimetilo	
	DSC	calorimetría diferencial de barrido	
	EtOH	etanol	
	EtOAc	acetato de etilo	
25	IPA	<i>iso</i> -propilalcohol	
	MeOH	metanol	
	MeTHF	<i>rac</i> -2-metiltetrahidrofurano	
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	
	Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)	
30	ta/TA	temperatura ambiente	
	sat.	Saturado	
	SEM-Cl	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo	
	TEA	triethylamina	
	THF	tetrahidrofurano	
35	Tos	tosilo	
	Precatalizador	XPhos de 2ª generación	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
	XRPD	Difracción de polvo de rayos X	

Ejemplo 1

40 **2-(2-((1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona**

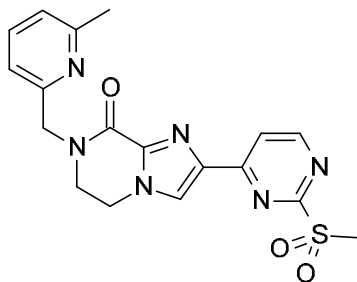


45 Se añadió NaH (12.05 mg, 0.50 mmol) a 7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 1; 100 mg, 0.25 mmol) y *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)formamida (Intermedio 2; 94 mg, 0.75 mmol) en THF (1.5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se añadió EtOH (2 ml), y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (30 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que

5 contenían NH_4HCO_3 al 0.1 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 1; 40 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 26°C) δ 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.84-3.88 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.38 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416$.

Intermedio 1

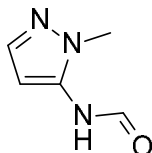
7-((6-Metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



10 Se añadió en porciones persulfato potásico (1.01 g, 3.75 mmol) a 7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 3; 275 mg, 0.75 mmol) en MeOH (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. Después, la reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 6 horas más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), y se lavó con agua (25 ml x 2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 1; 210 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 26 °C) δ 2.50 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 4.86 (2H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.05 (1H, d). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$.

Intermedio 2

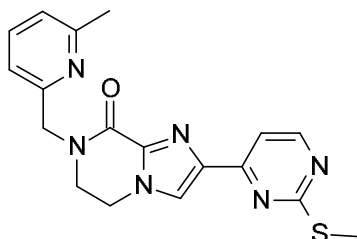
20 *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)formamida



25 Se añadió ácido fórmico (3.1 ml, 67.35 mmol) a anhídrido acético (7.7 ml, 75.42 mmol) para dar una solución incolora. La solución resultante se agitó a 45 °C durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (2 g, 20.59 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K_2CO_3 saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)formamida (Intermedio 2; 1.21 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 26°C) 3.80 (3H, s), 6.11 (1H, s), 7.44 (2H, s), 8.35 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 126$.

30 Intermedio 3

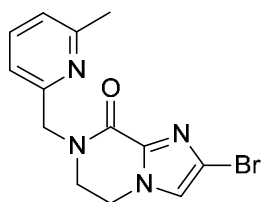
7-((6-Metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió 4-tributylestannil-2-tiometilpirimidina (2.66 g, 6.41 mmol) a 2-bromo-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 4; 1.87 g, 5.82 mmol) y Pd-118 ([1,1'-Bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)) (0.204 g, 0.29 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 150 °C en un reactor para microondas durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución del 0 al 50 % de MeCN en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 3; 0.28 g, 13 %) en forma de un sólido de color gris. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 22 °C) δ 2.50 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.85-3.89 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 4.85 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.63 (1H, d). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 367.

Intermedio 4

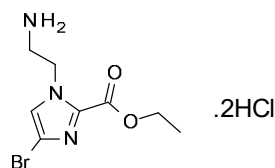
2-Bromo-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió en porciones acetato sódico (3.24 g, 39.6 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-4-bromo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 5; 5.3 g, 15.8 mmol) y 6-Metil-2-piridinacarboxaldehído (1.92 g, 15.8 mmol) en MeOH (100 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (10.1 g, 47.5 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 con NaHCO₃ saturado y se diluyó con DCM (250 ml). Después, la fase de DCM se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 9 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-bromo-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 4; 2.5 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 27 °C) δ 2.44 (3H, s), 3.80-3.84 (2H, m), 4.28-4.32 (2H, m), 4.73 (2H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.96 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 321.

Intermedio 5

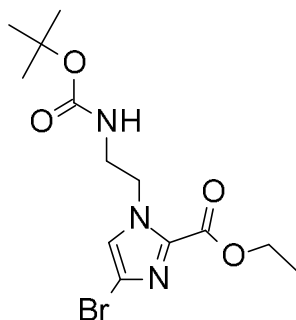
Diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-4-bromo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió 4-bromo-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 6; 4.6 g, 12.70 mmol) a HCl (exceso) en 1,4-dioxano (40 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la solución resultante se trituró con heptano y se filtró para proporcionar 1-(2-aminoetil)-4-bromo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 5; 5.30 g, 140 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ 1.33 (3H, t), 3.03-3.16 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.63 (2H, t), 7.34 (1H, s).

Intermedio 6

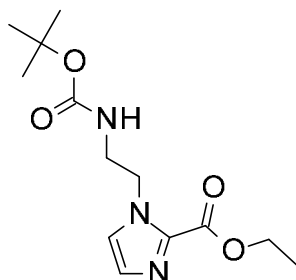
4-Bromo-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió en porciones NBS (10.05 g, 56.5 mmol) a 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 7; 16 g, 56.5 mmol) en DCM (80 ml) y DMF (80 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución resultante se agitó a una temperatura de 0 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), y se lavó secuencialmente con agua (100 ml x 2). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice con un gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-bromo-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 6; 4.60 g, 22.49 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 27 °C) δ 1.39-1.44 (12H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 4.37-4.44 (2H, q), 4.53 (1H, s), 7.04 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 362.

Intermedio 7

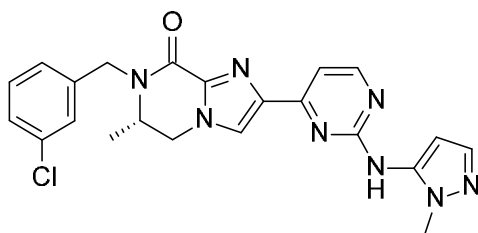
1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (17.59 g, 78.49 mmol) a 1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (10 g, 71.36 mmol) y K₂CO₃ (11.83 g, 85.63 mmol) en DMF (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), y se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 2). Después, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 7; 10.7 g, 53 %) en forma de un líquido incoloro. ¹HNMR (400 MHz, DMSO, 21 °C) δ 1.20 (3H, t), 1.29 (9H, s), 3.26-3.34 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.32-4.40 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.32 (1H, s).

Ejemplo 2

(*S*)-7-(3-Clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

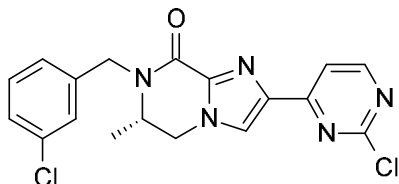


Se suspendieron (*S*)-7-(3-clorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 8; 216 mg, 0.56 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (59.4 mg, 0.61 mmol), carbonato de cesio (363 mg, 1.11

mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (25.2 mg, 0.03 mmol) en *tert*-butanol (8 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo (250 mg). El sólido se recogió en DMSO (5 ml) y se filtró. La solución en DMSO del producto en bruto se purificó entonces por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. El disolvente se eliminó de las fracciones que contenían producto y el sólido se disolvió en una mezcla de DCM y metanol, y después se absorbió sobre gel de sílice. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 15 % de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 2; 43 mg, 17.22 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.95 - 4.02 (1H, m), 4.28 - 4.45 (3H, m), 5.07 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.32 - 7.43 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 449.

15 Intermedio 8

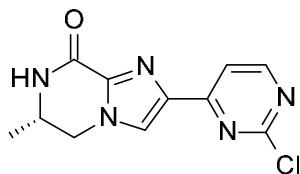
(S)-7-(3-Clorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %) (25.03 mg, 0.63 mmol) a (S)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 9; 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 3-clorobencilo (101 mg, 0.63 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (42.0 mg, 0.11 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (75 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar (S)-7-(3-clorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 8; 221 mg, 100 %) en forma de un sólido de color claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 21 °C) 1.13 (3H, d), 4.00 (1H, td), 4.27 (1H, dd), 4.38 (1H, d), 4.46 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 7.36 - 7.4 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.75 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 388.

Intermedio 9

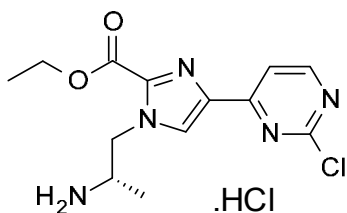
(S)-2-(2-Cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Una mezcla de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo.HCl (Intermedio 10; 2.16 g, 6.24 mmol) y amoníaco 7 N en metanol (107 ml, 748.7 mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el sólido resultante se trituró con éter dietílico y DCM para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró adicionalmente con agua, se lavó con éter dietílico y después se absorbió sobre sílice de una mezcla DCM/metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido de color blanco, éste se trituró con éter dietílico para proporcionar (S)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 9; 0.6 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 1.22 (3H, d), 3.93 - 4.08 (2H, m), 4.39 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.73 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 264.

Intermedio 10

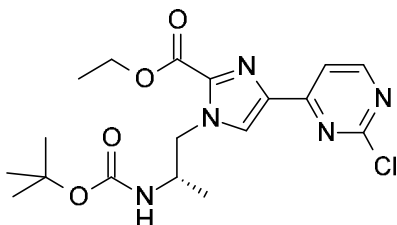
Clorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



5 A una solución de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 11; 2.56 g, 6.25 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 39 ml, 156.2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo.HCl (Intermedio 10; 2.16 g) en forma de una goma que se usó en la preparación del Intermedio 9 sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 310.

Intermedio 11

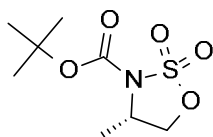
1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



10 Se añadió K₂CO₃ (4.32 g, 31.3 mmol) a 2,2-dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 12; 2.23 g, 9.38 mmol), 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 14; 1.58 g, 6.25 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (0.413 g, 1.56 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 22 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. La evaporación de la fase orgánica proporcionó una goma, que se suspendió en diclorometano y se extrajo con agua y se secó pasando a través de un cartucho de separador de fases. La evaporación proporcionó 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 11; 2.56 g, 100 %) en forma de un sólido. *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 410.

Intermedio 12

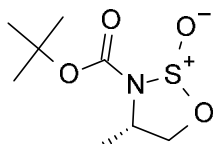
2,2-Dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (4*S*)-*tert*-butilo



20 Se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (0.062 g, 0.28 mmol) a una mezcla agitada de (4*S*)-4-metil-2-óxido-oxatiazolidin-2-ilo-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 13; 87.36 g, 394.80 mmol) en acetonitrilo (778 ml) y agua (419 ml) a 15 °C, seguido de la adición en porciones de peryodato sódico (93 g, 434.29 mmol). La mezcla bifásica se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 600 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), salmuera (250 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,2-dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Intermedio 12; 84.3 g, 355 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) 1.51 (3H, d), 1.55 (9H, s), 4.19 (1H, dd), 4.37 - 4.46 (1H, m), 4.66 (1H, dd).

Intermedio 13

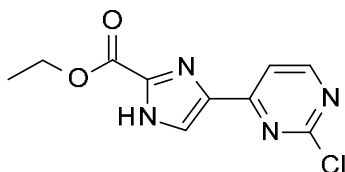
(4*S*)-4-metil-2-óxido-oxatiazolidin-2-ilo-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 1*H*-imidazol (106 g, 1553.20 mmol) y trietilamina (124 ml, 893.09 mmol) en diclorometano anhidro (1427 ml) a -55 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (32.6 ml, 446.54 mmol) (exotermia, manteniendo T < -40 °C). La mezcla se agitó durante 5 minutos mientras se enfriaba a -60 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (Sigma-Aldrich; 68.04 g, 388.30 mmol) en diclorometano anhidro (1427 ml) durante 3.5 horas a través de un embudo de adición por goteo. La mezcla de reacción se agitó mientras se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (750 ml) y las fases se separaron. El producto acuoso se extrajo adicionalmente en diclorometano (500 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera saturada (250 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (4*S*)-4-metil-2-óxido-oxatazolidin-2-ilo-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 13; 87.3 g, 395 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) 1.50 (3H, d), 4.29 (1H, d), 4.68 (1H, t), 4.77 (1H, dd).

Intermedio 14

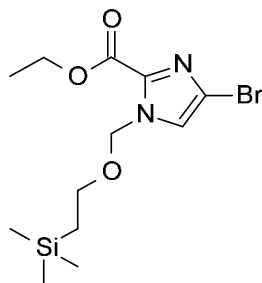
4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0.435 g, 0.55 mmol) a una solución desgasificada de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 15; 3.86 g, 11.05 mmol), 4,4',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.21 g, 16.58 mmol) y KOAc (2.17 g, 22.10 mmol) en dioxano (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 50 °C y se añadieron carbonato de cesio (7.20 g, 22.10 mmol), 2,4-dicloropirimidina (1.646 g, 11.05 mmol) y agua (20 ml) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0.638 g, 0.55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se pasó a través de celite y se lavó con MeOH, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadieron agua y DCM y la capa orgánica se extrajo y se secó pasando a través de un cartucho separador de fases. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo impuro 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (4.24 g, 11.07 mmol). Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (8.48 ml, 110.73 mmol) a 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (4.24 g, 11.07 mmol) en DCM (100 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el sólido resultante se disolvió en DCM y agua y se filtró a través de una capa de celite. La capa acuosa se separó, se basificó con bicarbonato sódico saturado, se extrajo en DCM, después se secó pasando a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó para proporcionar un sólido. La capa orgánica se pasó a través de un cartucho separador de fases, se combinó con el sólido, se pre-absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico al 0-100 % en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 14; 1.58 g, 57 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 1.35 (3H, t), 4.38 (2H, q), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.73 (1H, d), 13.95 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 253.

Intermedio 15

4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo

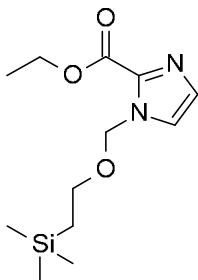


Se añadió NBS (26.3 g, 147.93 mmol) a 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 16; 40 g, 147.93 mmol) en DMF (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-bromo-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 15; 21 g, 41 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.02 (9H, s), 0.92 - 1.01 (2H, m), 1.45 (3H, t), 3.56 - 3.65 (2H, m), 4.45 (2H, q), 5.79 (2H, s), 7.28 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 349/351.

Intermedio 16

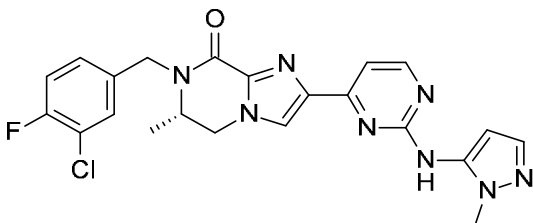
5 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió SEM-Cl (18.98 ml, 107.04 mmol) a 1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (10 g, 71.36 mmol) y NaH (4.28 g, 107 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 16; 20 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 0.00 (9H, s), 0.03 - 0.08 (2H, m), 1.37 (3H, t), 3.53 - 3.62 (2H, m), 4.37 (2H, q), 5.76 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.68 (1H, d). *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 271.

Ejemplo 3

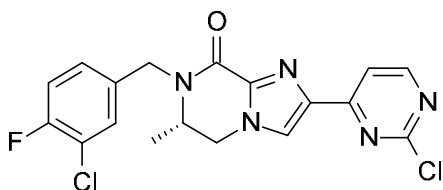
(*S*)-7-(3-Cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se suspendieron (*S*)-7-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 17; 226 mg, 0.56 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (59.4 mg, 0.61 mmol), carbonato de cesio (363 mg, 1.11 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3^a generación (25.2 mg, 0.03 mmol) en *terc*-butanol (8 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. Esta goma se recogió en DMSO (5 ml) y se filtró. La solución en DMSO del producto en bruto se purificó entonces por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar un material en bruto. Éste se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y se absorbió sobre gel de sílice por concentración a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 15 % de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-7-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 3; 40 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.96 - 4.03 (1H, m), 4.26 - 4.39 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.35 (2H, dd), 7.39 - 7.44 (2H, m), 7.55 - 7.69 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.33 (1H, s). *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 467.

Intermedio 17

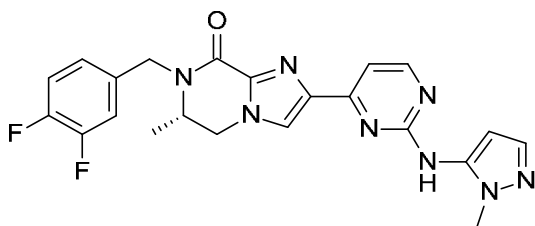
(*S*)-7-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %, 25 mg, 0.63 mmol) a (S)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 9; 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-4-(clorometil)-1-fluorobenceno (112 mg, 0.63 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (42.0 mg, 0.11 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar (S)-7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 17; 230 mg, 100 %) en forma de un sólido de color claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 33 °C) δ 1.13 (3H, d), 4.01 (1H, ddd), 4.26 (1H, dd), 4.36 (1H, d), 4.46 (1H, dd), 5.05 (1H, d), 7.39 - 7.41 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.59 - 7.66 (1H, m), 7.93 (1H, d), 8.27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 406.

Ejemplo 4

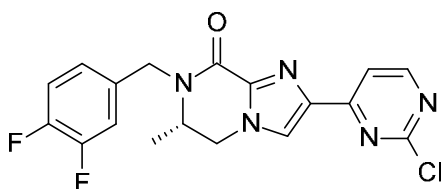
(S)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se suspendieron (S)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 18; 218 mg, 0.56 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (59.7 mg, 0.62 mmol), carbonato de cesio (364 mg, 1.12 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (25.3 mg, 0.03 mmol) en *tert*-butanol (8 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 15 % de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 4; 88 mg, 34.9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.96 - 4.03 (1H, m), 4.27 - 4.38 (2H, m), 4.43 (1H, dd), 5.05 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.35 (2H, dd), 7.37 - 7.5 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 451.

Intermedio 18

(S)-2-(2-Cloropirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

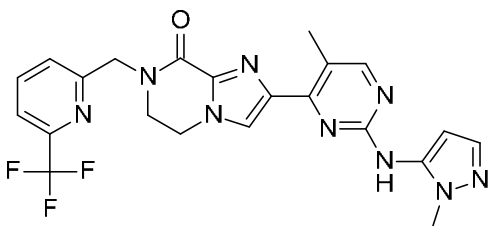


Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %) (25.03 mg, 0.63 mmol) a (S)-2-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 9; 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (130 mg, 0.63 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (42.0 mg, 0.11 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar (S)-2-(2-cloropirimidin-4-

il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 18; 222 mg, 100 %) en forma de una goma de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.14 (3H, d), 3.94 - 4.07 (1H, m), 4.27 (1H, dd), 4.36 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 5.06 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.37 - 7.51 (2H, m), 7.93 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.74 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 390.

5 Ejemplo 5

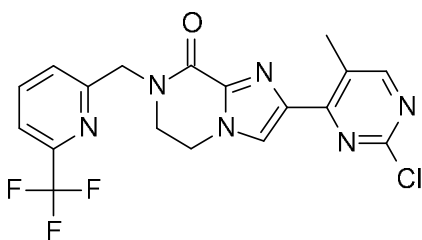
2-(5-Metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3^a generación (10.72 mg, 0.01 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 19; 50 mg, 0.12 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (22.97 mg, 0.24 mmol) y Cs₂CO₃ (96 mg, 0.30 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 8 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar un producto bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían NH₄HCO₃ al 0.05 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 5; 23.5 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20.1 °C) δ 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.43 - 4.51 (2H, m), 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.10 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.24 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

Intermedio 19

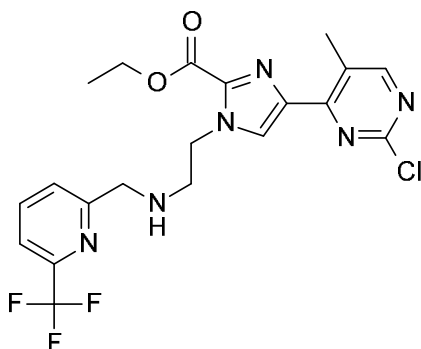
2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió NH₃ (7 N en MeOH, 3 ml) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 20; 60 mg, 0.13 mmol) a 25 °C al aire y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 19; 50 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 423.

Intermedio 20

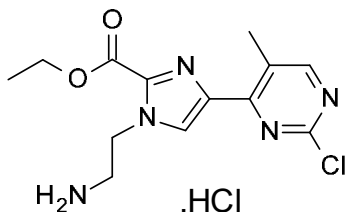
4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)etil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió 6-(trifluorometil)picolinaldehído (114 mg, 0.65 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 21; 250 mg, 0.65 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C al aire. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (415 mg, 1.96 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 2 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)etil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 20; 60 mg, 19.6 %) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 469.

Intermedio 21

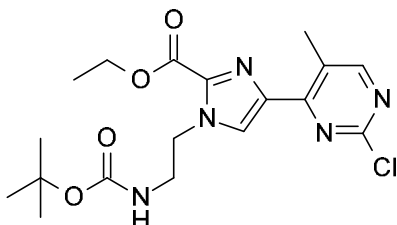
1-(2-Aminoetil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato. HCl



Se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano, 50 ml) a 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 22; 3.2 g, 7.81 mmol) a 25 °C al aire y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío y el residuo en bruto se trituró con EtOAc para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-(2-aminoetil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.HCl (Intermedio 21; 2.90 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20.1 °C) δ 1.35 (3H, t), 2.60 - 2.65 (3H, m), 4.38 (2H, q), 4.75 (2H, t), 8.37 (3H, s), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, d), 10.17 (2H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 310.

Intermedio 22

1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

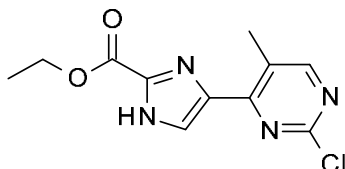


Se añadió en porciones 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (2.76 g, 12.37 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 3.0 g, 11.25 mmol), K₂CO₃ (4.66 g, 33.75 mmol) y 18-corona-6 éter (0.595 g, 2.25 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) a 100 °C al aire. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 25 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 22;

3.20 g, 69.4 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 20.2 °C) δ 1.25 (9H, s), 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 3.35 (2H, dd), 4.37 (2H, q), 4.49 (2H, t), 6.93 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410$.

Intermedio 23

4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



5

10

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml, 259.60 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 24; 5.6 g, 14.11 mmol) en DCM (20 ml) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción se basificó con NaHCO_3 saturado. El precipitado formado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 3.50 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 4.37 (2H, q), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s), NH no se observó. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267$.

Un método alternativo para la preparación del Intermedio 23:

15

20

Se añadió 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 24; 176 g, 443.38 mmol) a TFA (500 ml, 6489.91 mmol) en DCM (500 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadió un exceso de Na_2CO_3 acuoso saturado y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío. El sólido en bruto se trituró con MeCN para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 106 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 19.7 °C) δ 1.34 (3H, t), 2.61 (3H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.99 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267$.

Un método alternativo para una síntesis de un paso del Intermedio 23:

Etapas 1:

25

30

A una solución agitada de 3,4,7,8-Tetrametil-1,10-fenantrolina (3.72 g, 15.41 mmol) y di-*mu*-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (5.21 g, 7.71 mmol) en MeTHF anhidro (900 ml) se le añadieron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (108 g, 423.86 mmol) y una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (114.5 g, 385.33 mmol) en MeTHF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml), la fase orgánica se separó y se concentró a 500 ml. Esta solución se usó directamente en la Etapa 2 sin purificación.

Etapas 2:

35

La solución de MeTHF (500 ml) producida en la Etapa 1 se añadió lentamente a una mezcla agitada de K_2CO_3 acuoso (161 g, 1156 mmol) en agua (500 ml), 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (77 g, 462.4 mmol) y aducto de 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno dicloropalladio (II) diclorometano (9.44 g, 15.56 mmol) en MeTHF (500 ml) a 40 °C durante 3 horas. Después de la adición completa, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y se concentró hasta 500 ml. Esto se usó directamente en la Etapa 3 sin purificación.

Etapas 3:

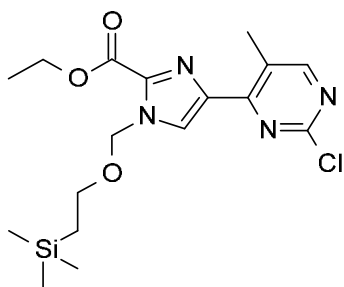
40

45

Se añadió HCl en alcohol *iso*-propílico (5-6 N, 116 ml, 578 mmol) a la solución producida en la Etapa 2 a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con MeTHF (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (solución al 4 % p/p, 500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se concentró hasta la mitad y se agitó con heptano (1000 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con una mezcla de MeTHF/heptano (1:4, 500 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (Intermedio 23, 60.5 g, 59 %, rendimiento global en 3 Etapas). ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 4.37 (2H, q), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s), NH no se observó. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267$.

Intermedio 24

4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.158 g, 1.00 mmol) a ácido (2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)borónico (Intermedio 25; 6.3 g, 20.05 mmol), 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (3.27 g, 20.05 mmol) y Cs_2CO_3 (13.07 g, 40.10 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y agua (20 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con DCM (2 x 250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 24; 5.60 g, 70.4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 23°C) δ 0.02 (9H, s), 0.93 - 1.03 (2H, m), 1.48 (3H, t), 2.71 - 2.76 (3H, m), 3.59 - 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.85 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.42 - 8.47 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$.

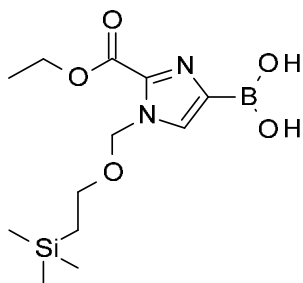
Un método alternativo para la preparación del Intermedio 24:

Lote 1: Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.655 g, 1.43 mmol) a ácido (2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)borónico (Intermedio 25; 9 g, 28.64 mmol), 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (4.67 g, 28.64 mmol) y Cs_2CO_3 (28.0 g, 85.93 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente.

Lote 2: Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (24.82 g, 21.48 mmol) a 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (70.0 g, 429.64 mmol), ácido (2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)borónico (Intermedio 25; 135 g, 429.64 mmol) y Cs_2CO_3 (420 g, 1288.91 mmol) en 1,4-dioxano (2000 ml) y agua (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Los lotes 1 y 2 anteriores se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (2 l) y se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (450 ml), agua (300 ml) y salmuera (350 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, gradiente de elución del 0 al 5 % de EtOAc en éter de petróleo. La fracciones que contenían producto puro se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 24; 123 g, 67.4 %) en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 23 °C) δ 0.02 (9H, s), 0.93 - 1.03 (2H, m), 1.48 (3H, t), 2.71 - 2.76 (3H, m), 3.59 - 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.85 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.42 - 8.47 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$.

Intermedio 25

4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



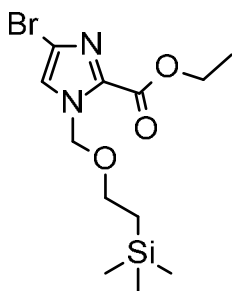
Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0.788 g, 1.00 mmol) a 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 25a, también disponible en el mercado; 7 g, 20.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7.63 g, 30.06 mmol) y KOAc (3.93 g, 40.08 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$.

Método alternativo para preparar el Intermedio 25:

Se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil (12.28 g, 25.77 mmol) a aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (11.11 g, 10.74 mmol) en 1,4-dioxano (2000 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas. Se añadieron 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (150 g, 429.43 mmol), bis(pinacolato)diboro (131 g, 515.32 mmol) y acetato potásico (126 g, 1288.29 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar ácido 2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)borónico (Intermedio 25; 135 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. m/z (ES+), $[M+H]^+ = 315$.

Intermedio 25a

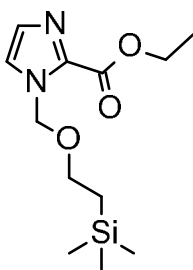
4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió en porciones NBS (158 g, 887.56 mmol) a 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 25b; 160 g, 591.71 mmol) en DMF (1200 ml) y DCM (1300 ml) a 0 °C. La reacción resultante se agitó a 25 °C durante 48 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió EtOAc (7 l). Después, la fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (1 l), agua (1 l), y salmuera saturada (750 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 4 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 25a; 106 g, 51.3 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó en reposo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ -0.07 (9H, s), 0.77-0.85 (2H, m), 1.29 (3H, t), 3.53 (2H, t), 4.30 (2H, q), 5.66 (2H, s), 7.83 (1H, s). m/z (ES+), $[M+H]^+ = 349/351$.

Intermedio 25b

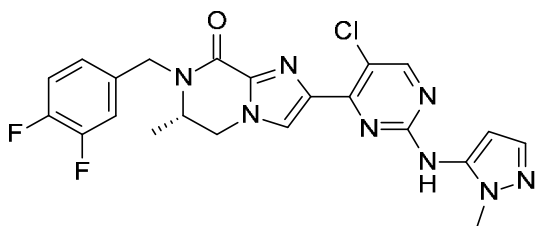
1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió gota a gota SEM-Cl (286 g, 1712.55 mmol) a 1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (200 g, 1427.12 mmol) y K₂CO₃ (592 g, 4281.37 mmol) en acetona (3 l) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc (1 l). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 25b; 328 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0.01 (9H, s), 0.90-0.97 (2H, m), 1.45 (3H, t), 3.50-3.63 (2H, m), 4.43 (2H, q), 5.81 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, s). m/z (ES+), $[M+H]^+ = 271$.

Ejemplo 6

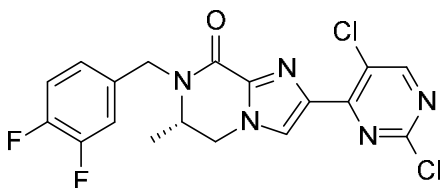
(*S*)-2-(5-Cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador XantPhos de 2ª generación (20.95 mg, 0.02 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 26; 100 mg, 0.24 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 26; 57.2 mg, 0.59 mmol) y Cs₂CO₃ (154 mg, 0.47 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 6; 16.00 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 22 °C) δ 1.15 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.00 (1H, s), 4.34 (2H, d), 4.47 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 6.32 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.38 - 7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.73 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 485.

15 Intermedio 26

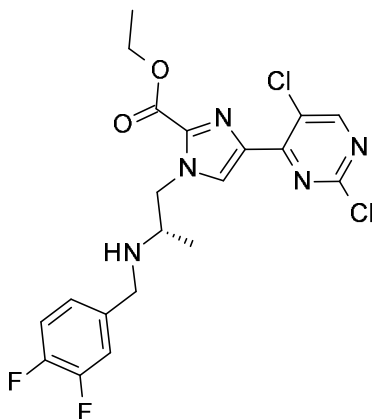
(S)-2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Una solución de 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3,4-difluorobencil)amino)propil)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 27; 200 mg, 0.43 mmol) en NH₃ (7 N en MeOH, 5 ml, 35.00 mmol) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 26; 100 mg, 55.4 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 424.

Intermedio 27

4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3,4-difluorobencil)amino)propil)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo

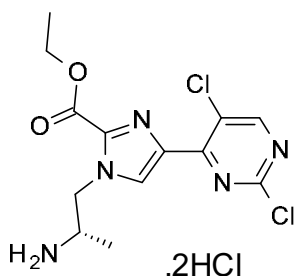


Se añadió 3,4-difluorobenzaldehído (74.9 mg, 0.53 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 200 mg, 0.48 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 40 °C durante 3 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (305 mg, 1.44

mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3,4-difluorobencil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 27; 200 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 470.

Intermedio 28

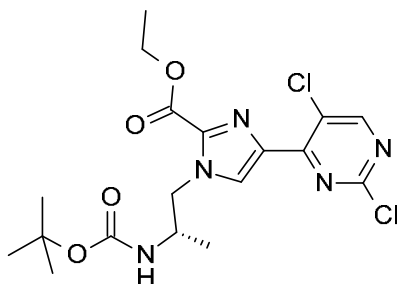
Diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Una solución de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 29; 2.8 g, 6.30 mmol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano, 20 ml) se agitó a 25 °C durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 2.50 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 1.26 (3H, d), 1.37 (3H, t), 3.75 (1H, s), 4.40 (2H, d), 4.63 (2H, d), 8.05 (3H, s), 8.61 (1H, s), 8.94 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 344.

Intermedio 29

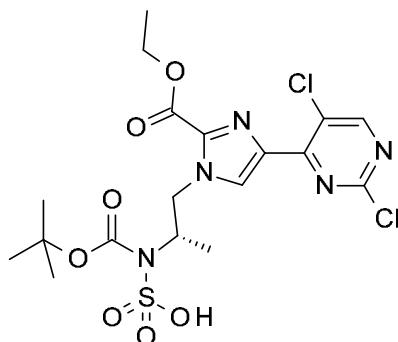
1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió HCl 1 M (20 ml, 20.00 mmol) a ácido (S)-((*tert*-butoxicarbonil)(1-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-il)sulfámico (Intermedio 30; 6 g, 11.44 mmol) en EtOH (20 ml) a 25 °C al aire. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 29; 2.80 g, 55.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 1.24 (3H, d), 1.35 (9H, s), 1.46 (2H, t), 4.03 - 4.17 (1H, m), 4.46 (2H, q), 4.58 - 4.69 (2H, m), 5.30 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.58 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 444.

Intermedio 30

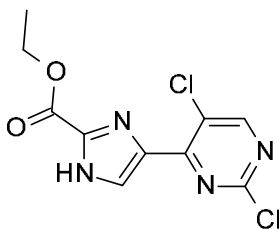
Ácido (S)-((*tert*-butoxicarbonil)(1-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-il)sulfámico



Se añadió en porciones 2,2-dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (Intermedio 12; 4.59 g, 19.33 mmol) a 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 31; 3.7 g, 12.89 mmol) y K₂CO₃ (5.34 g, 38.66 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeCN. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido (*S*)-(tert-butoxycarbonyl)(1-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)propan-2-yl)sulfámico (Intermedio 30; 6.00 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 524.

Intermedio 31

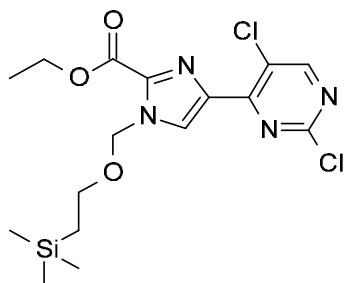
10 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml, 259.60 mmol) a 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 32; 5.6 g, 13.42 mmol) en DCM (20 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se basificó con un exceso de NaHCO₃ saturado. El precipitado formado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 31; 3.70 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 25 °C) δ 1.36 (3H, t), 4.39 (2H, q), 7.59 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.90 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 287.

Intermedio 32

20 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo

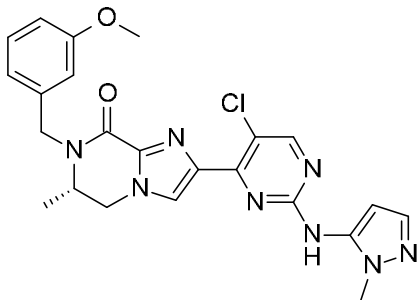


Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (1.14 g, 0.99 mmol) a ácido (2-(etoxicarbonyl)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)borónico (Intermedio 25; 6.2 g, 19.73 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (3.62 g, 19.73 mmol) y Cs₂CO₃ (9.64 g, 29.60 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) y agua (40 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml), se extrajo con DCM (2 x 250 ml), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 32; 5.60 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.01 (9H, s), 0.93 - 1.02 (2H, m), 1.48 (3H, t), 3.60 - 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.89 (2H, s), 8.29 (1H, s), 8.63 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 417.

Ejemplo 7

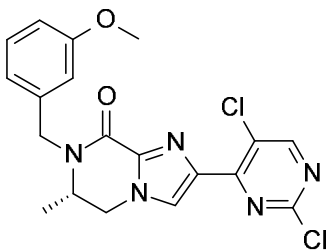
5 (S)-2-(5-Cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (31.9 mg, 0.04 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 33; 150 mg, 0.36 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (87 mg, 0.90 mmol) y Cs₂CO₃ (234 mg, 0.72 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 7; 31.0 mg, 18.05 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.26 - 4.36 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.84 - 6.91 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.24 - 7.38 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.74 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 479.

Intermedio 33

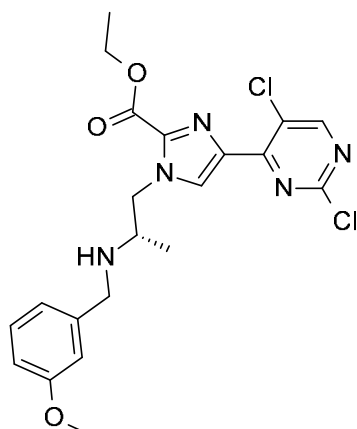
(S)-2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió TEA (0.162 ml, 1.16 mmol) a 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3-metoxibencil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 34; 180 mg, 0.39 mmol) en tolueno (8 ml) a 25 °C en aire. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 3 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 33; 150 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+Na]⁺ = 418. Se usó (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 33) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 34

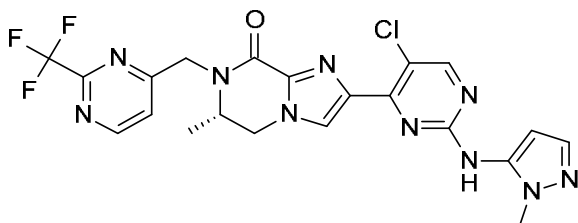
4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3-metoxibencil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió 3-metoxibenzaldehído (71.8 mg, 0.53 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 200 mg, 0.48 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 40 °C durante 3 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (305 mg, 1.44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-((3-metoxibencil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 34; 180 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 464.

Ejemplo 8

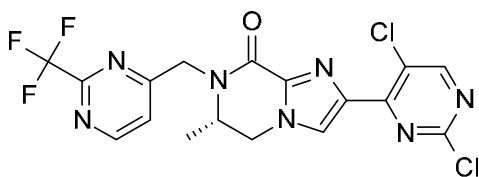
(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (12.41 mg, 0.01 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 35; 64 mg, 0.14 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (33.9 mg, 0.35 mmol) y Cs₂CO₃ (91 mg, 0.28 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 8; 15.2 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20.1 °C) δ 1.25 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.18 (1H, ddd), 4.42 (1H, dd), 4.60 - 4.69 (2H, m), 5.23 (1H, d), 6.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.03 (1H, d), 9.74 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 519.

Intermedio 35

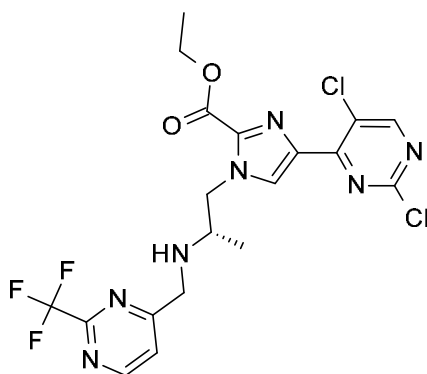
(S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió TEA (0.129 ml, 0.93 mmol) a 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 36; 156 mg, 0.31 mmol) en tolueno (3 ml) a 25 °C en aire. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 35; 64.0 mg, 45.2 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 458.

Intermedio 36

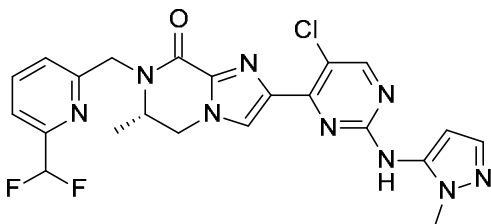
4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbaldehído (127 mg, 0.72 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 300 mg, 0.72 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C al aire. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se añadió triacetoxiborohidrato sódico (457 mg, 2.16 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 2 al 3 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 36; 156 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.2 °C) δ 1.26 - 1.38 (3H, m), 1.44 (3H, t), 2.85 (1H, s), 4.01 (2H, q), 4.33 - 4.51 (2H, m), 4.55 - 4.70 (1H, m), 4.92 (2H, s), 7.65 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.74 - 8.85 (1H, m), 8.91 (1H, d). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 504.

Ejemplo 9

(S)-2-(5-Cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

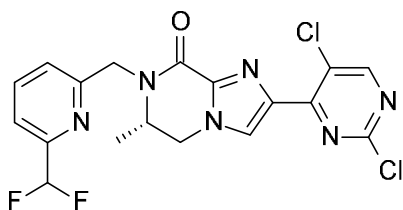


Se añadió precatalizador XantPhos de 2ª generación (24.28 mg, 0.03 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 37; 120 mg, 0.27 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (66.3 mg, 0.68 mmol) y Cs₂CO₃ (178 mg, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 9; 27 mg, 19.8 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.21 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.38 (1H, d), 4.48 - 4.63 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.59 - 7.67 (2H, m), 8.00 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.72 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 500.

Intermedio 37

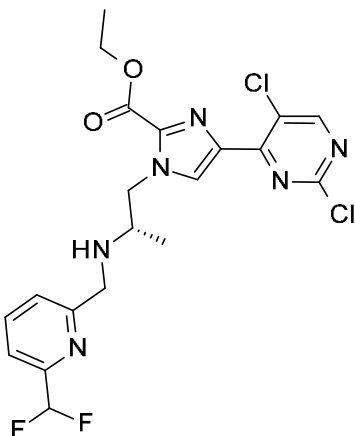
(S)-2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Una solución de 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 38; 200 mg, 0.41 mmol) en NH₃ (7 N en MeOH, 5 ml, 35.00 mmol) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 37; 120 mg, 66.3 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 439.

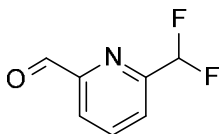
Intermedio 38

4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo

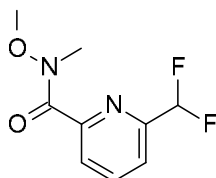


Se añadió 6-(difluorometil)picolinaldehído (Intermedio 39; 226 mg, 1.44 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 200 mg, 0.48 mmol) en DCM (15 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 40 °C durante 3 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (305 mg, 1.44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 38; 200 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 485.

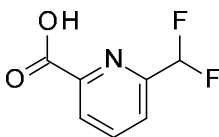
Intermedio 39

6-(Difluorometil)picolinaldehído

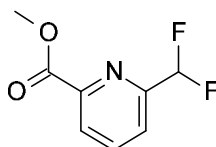
Se añadió LiAlH_4 (1.141 g, 30.07 mmol) a 6-(difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (Intermedio 40; 5 g, 23.13 mmol) en THF (80 ml) enfriado a -78°C en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc (6 ml), después se interrumpió con agua (1 ml) a -78°C . Se añadieron NaOH (acuoso al 15 %, 3.0 ml) y agua (1.0 ml) y los sólidos resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 6-(difluorometil)picolinaldehído (Intermedio 39; 3.60 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$.

Intermedio 40**6-(Difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida**

Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (7.92 g, 62.39 mmol) a ácido 6-(difluorometil)picolínico (Intermedio 41; 5.4 g, 31.19 mmol) y DMF (0.242 ml, 3.12 mmol) en DCM (30 ml) a 25°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado cloruro de 6-(difluorometil)picolinoilo (6.00 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó inmediatamente. Se añadió en porciones clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4.58 g, 46.98 mmol) a cloruro de 6-(difluorometil)picolinoilo (6.0 g, 31.32 mmol) y TEA (17.46 ml, 125.29 mmol) en DCM (50 ml) a 25°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 100 ml), las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (Intermedio 40; 5.00 g, 73.8 %) en forma de un líquido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 3.42 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.68 (1H, t), 7.74 (2H, d), 7.98 (1H, t). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$.

Intermedio 41**Ácido 6-(difluorometil)picolínico**

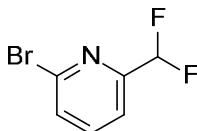
Una solución de 6-(difluorometil)picolinato de metilo (Intermedio 42; 6.2 g, 33.13 mmol) en HCl (30 ml, 360.00 mmol) se calentó a 90°C durante 8 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido 6-(difluorometil)picolínico (Intermedio 41; 5.40 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 7.05 (1H, t), 7.94 (1H, t), 8.16- 8.22 (2H, m), 13.56 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174$.

Intermedio 42**6-(Difluorometil)picolinato de metilo**

Se agitaron 2-bromo-6-(difluorometil)piridina (Intermedio 43; 8.5 g, 40.86 mmol), acetato potásico (8.02 g, 81.73 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1.495 g, 2.04 mmol) en MeOH (100 ml) en una atmósfera de CO a 10 atm a 70 °C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(difluorometil)picolinato de metilo (Intermedio 42; 6.20 g, 81 %) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) δ 4.06 (3H, s), 6.79 (1H, t), 7.89 (1H, d), 8.05 (1H, t), 8.24 - 8.31 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 188.

Intermedio 43

2-Bromo-6-(difluorometil)piridina



10

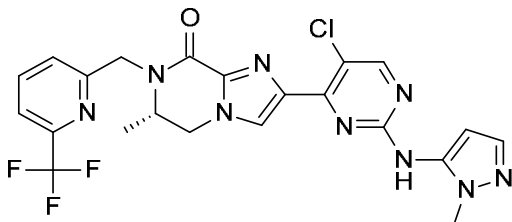
Se añadió gota a gota DAST (17.76 ml, 134.40 mmol) a 6-bromopicolinaldehído (10 g, 53.76 mmol) en DCM (150 ml) enfriado a 0 °C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se basificó mediante la adición de NaHCO₃ (ac. sat.). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un líquido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 8 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-bromo-6-(difluorometil)piridina (Intermedio 43; 9.00 g, 80 %) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 22 °C) δ 6.59 (1H, t), 7.58 - 7.65 (2H, m), 7.71 (1H, t). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 208/210.

15

Ejemplo 10

(S)-2-(5-Cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

20



25

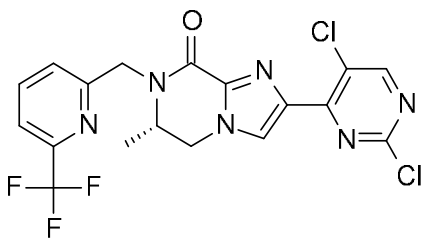
30

35

Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (14.97 mg, 0.02 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 44; 77 mg, 0.17 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (40.9 mg, 0.42 mmol) y Cs₂CO₃ (110 mg, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 5 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto de color amarillo. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 10; 18.5 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 23.0 °C) δ 1.22 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.15 (1H, ddd), 4.40 (1H, dd), 4.53 - 4.64 (2H, m), 5.23 (1H, d), 6.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.75 - 7.87 (2H, m), 8.10 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.73 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 518.

Intermedio 44

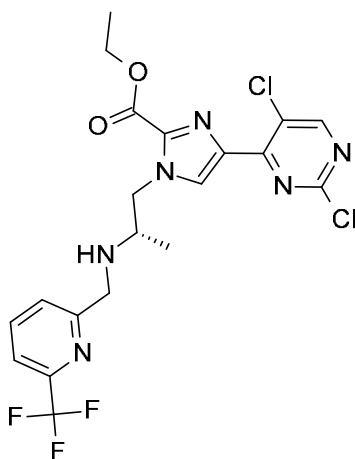
(S)-2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió NH₃ (7 N en MeOH, 3 ml) a 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 45; 98 mg, 0.19 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 44; 77 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 457.

Intermedio 45

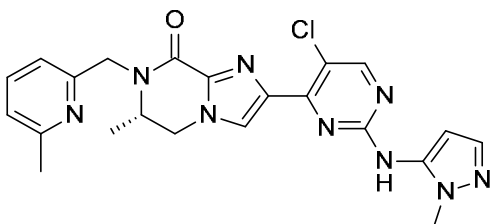
4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió 6-(trifluorometil)picolinaldehído (115 mg, 0.66 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 250 mg, 0.60 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1.20 mmol) a 20 °C y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 2 al 2.5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 45; 98 mg, 32.5 %) en forma de un aceite de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 503.

Ejemplo 11

(S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona

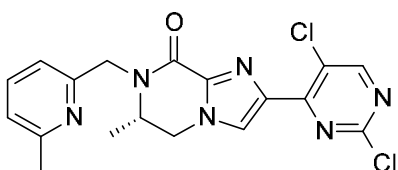


Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (26.4 mg, 0.03 mmol) a (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-

((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 46; 120 mg, 0.30 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (72.2 mg, 0.74 mmol) y Cs₂CO₃ (194 mg, 0.60 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 11; 50 mg, 36.2 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 22 °C) δ 1.19 (3H, d), 2.47 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.08 (1H, d), 4.32 - 4.43 (2H, m), 4.53 (1H, dd), 5.15 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.21 (2H, dd), 7.34 (1H, d), 7.68 (1H, t), 8.21 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.72 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 464.

Intermedio 46

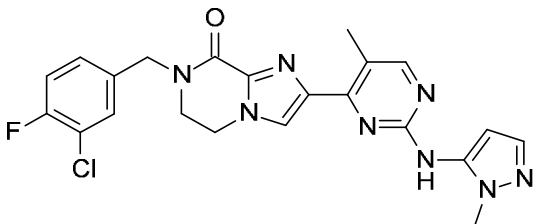
(S)-2-(2,5-Dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



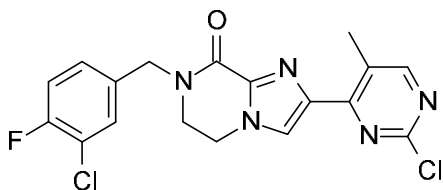
Se añadió acetato sódico (118 mg, 1.44 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 28; 200 mg, 0.48 mmol) y 6-metilpicolinaldehído (63.9 mg, 0.53 mmol) en MeOH (10 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (203 mg, 0.96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 46; 120 mg, 62.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 24 °C) δ 1.33 (3H, d), 2.60 (3H, s), 4.09 (1H, d), 4.19 - 4.46 (2H, m), 4.52 (1H, d), 5.42 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.61 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 403.

Ejemplo 12

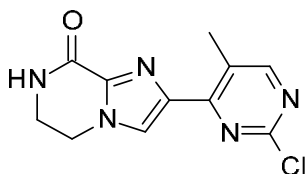
7-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



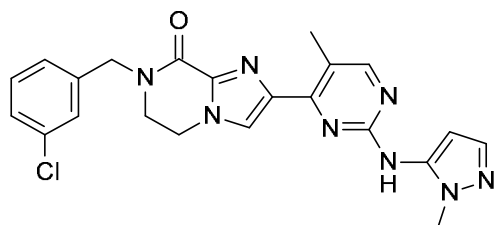
Se añadió precatalizador XantPhos de 2ª generación (63.9 mg, 0.07 mmol) a 7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 47; 292 mg, 0.72 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (140 mg, 1.44 mmol) y Cs₂CO₃ (585 mg, 1.80 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 7 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.05 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 12; 59.7 mg, 17.79 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.1 °C) δ 2.70 (3H, s), 3.72 (2H, dd), 3.81 (3H, s), 4.26 - 4.34 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.31 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.30 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 467.

Intermedio 47**7-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona**

Se añadió NaH (68.3 mg, 1.71 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 48; 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(bromometil)-2-cloro-1-fluorobenceno (254 mg, 1.14 mmol) a 25 °C y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 7-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 48; 292 mg, >100 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20.1 °C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (2H, m), 4.35 - 4.43 (2H, m), 4.70 (2H, s), 7.34 - 7.49 (2H, m), 7.60 (1H, ddd), 8.25 (1H, s), 8.61 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 406.

Intermedio 48**2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona**

Se añadió NH₃ (7 N en MeOH, 15 ml) a diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 21; 1.3 g, 3.40 mmol) a 20 °C en aire y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío, el sólido resultante se suspendió con agua (50 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 48; 0.80 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20.3 °C) δ 2.62 (3H, s), 3.61 (2H, ddd), 4.29 - 4.37 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, t), 8.59 (1H, d). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 264.

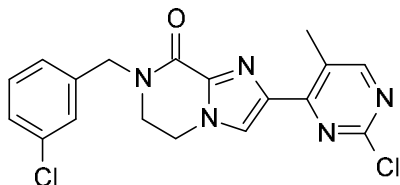
Ejemplo 13**7-(3-Clorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona**

Se añadió precatalizador XantPhos de 2ª generación (62.0 mg, 0.07 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 49; 271 mg, 0.70 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (136 mg, 1.40 mmol) y Cs₂CO₃ (569 mg, 1.75 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 7 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían NH₄HCO₃ al 0.05 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-(3-clorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-

8(5*H*)-ona (Ejemplo 13; 43.5 mg, 13.9 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C) δ 2.69 (3H, s), 3.68 - 3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.29 (2H, dd), 4.80 (2H, s), 6.31 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.25 - 7.29 (1H, m), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.29 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$.

Intermedio 49

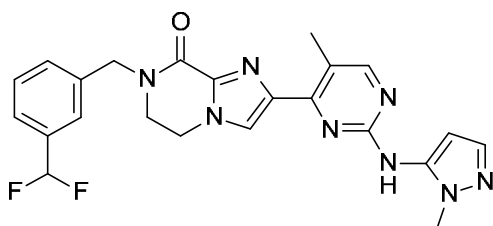
5 2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



10 Se añadió NaH (68.3 mg, 1.71 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 48; 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (234 mg, 1.14 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (25 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 49; 271 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (2H, m), 4.36-4.44 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.39-7.48 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388$.

15 Ejemplo 14

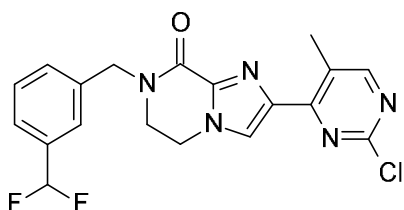
7-(3-(Difluorometil)bencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



20 Se añadió precatalizador XantPhos de 2ª generación (61.6 mg, 0.07 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 50; 280 mg, 0.69 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (135 mg, 1.39 mmol) y Cs_2CO_3 (565 mg, 1.73 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 7 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el compuesto se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro. Este producto impuro se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.05 % de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-(3-(difluorometil)bencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 14; 14; 69.6 mg, 21.6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20.2 °C) δ 2.70 (3H, s), 3.68 - 3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.24 - 4.32 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.31 (1H, d), 6.66 (1H, t), 6.98 (1H, s), 7.43 - 7.56 (5H, m), 7.73 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$.

Intermedio 50

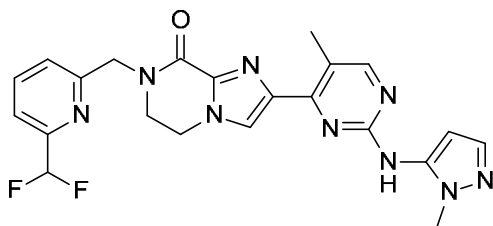
2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió a NaH (68.3 mg, 1.71 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (150 mg, 0.57 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-(difluorometil)benceno (251 mg, 1.14 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (25 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 50; 280 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 19.9 °C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (2H, m), 4.36 - 4.44 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.06 (1H, td), 7.49-7.56 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s).

Ejemplo 15

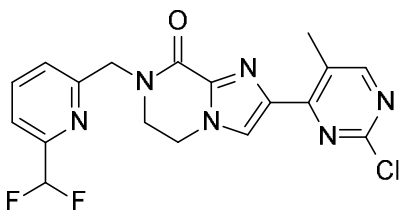
7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (22.95 mg, 0.03 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 51; 205 mg, 0.51 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (123 mg, 1.27 mmol) y Cs₂CO₃ (330 mg, 1.01 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían compuesto se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 15; 122 mg, 51.8 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 2.50 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.87 - 3.95 (2H, m), 4.42 - 4.50 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.30 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, t), 8.32 (1H, s), 9.24 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 466.

Intermedio 51

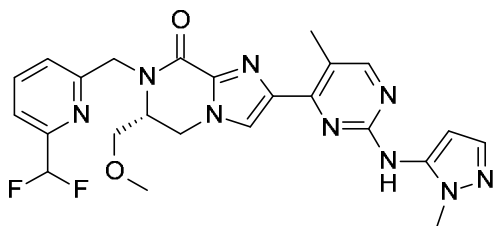
2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió 6-(difluorometil)picolinaldehído (Intermedio 39; 123 mg, 0.78 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminoetil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 21; 200 mg, 0.52 mmol), DIPEA (0.274 ml, 1.57 mmol) y AcOH (0.090 ml, 1.57 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (332 mg, 1.57 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 75 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 51; 205 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) δ 2.74 (3H, d), 3.95 - 4.04 (2H, m), 4.27 - 4.39 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.43 - 6.73 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.84 (1H, t), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 405.

Ejemplo 16

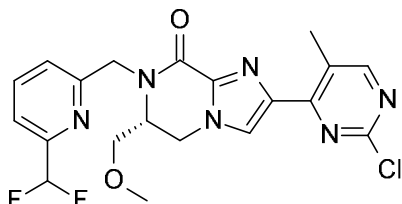
(*R*)-7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3^a generación (30.3 mg, 0.03 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 52; 150 mg, 0.33 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (81 mg, 0.84 mmol) y Cs₂CO₃ (218 mg, 0.67 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 16; 27 mg, 15.9 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 25 °C) δ 2.50 (3H,s), 3.20 (3H, s), 3.34 - 3.42 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 4.15 (1H, s), 4.59 (3H, d), 5.24 (1H, d), 6.28 - 6.33 (1H, m), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.59 - 7.66 (2H, m), 7.95 - 8.04 (2H, m), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 510.

Intermedio 52

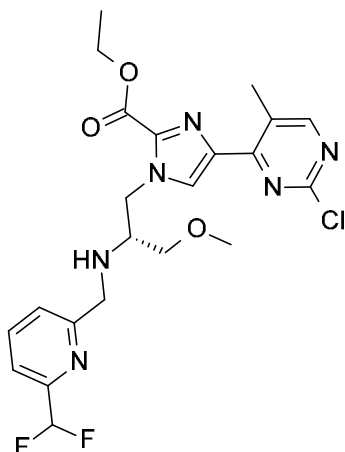
(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Una solución de 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-3-metoxipropil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 53; 360 mg, 0.73 mmol) en NH₃ en MeOH (20 ml, 140.00 mmol) se agitó a 25 °C durante 48 horas. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 52; 300 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 449.

Intermedio 53

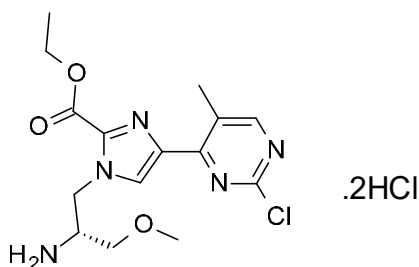
4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-3-metoxipropil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo



Se añadió diclorhidrato de 6-(Difluorometil)picolinaldehído (442 mg, 2.81 mmol) a 1-(2-amino-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 54; 400 mg, 0.94 mmol) en DCM (20 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 40 °C durante 3 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (596 mg, 2.81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-3-metoxipropil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 53; 360 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 495.

Intermedio 54

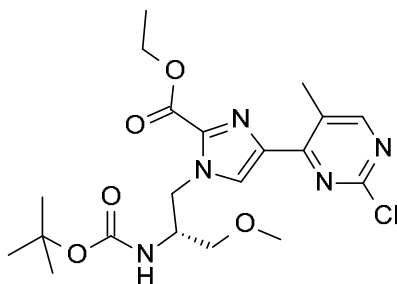
Diclorhidrato de 1-(2-amino-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo



Una solución de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 55; 1 g, 2.20 mmol) en 1,4-dioxano/HCl (20 ml) se agitó a 25 °C durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 1-(2-amino-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 54; 0.80 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 22 °C) δ 1.36 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.48 - 3.66 (5H, m), 3.85 (1H, s), 4.39 (2H, q), 4.64 - 4.79 (2H, m), 8.36 (2H, s), 8.41 (1H, s), 8.62 - 8.67 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 354.

Intermedio 55

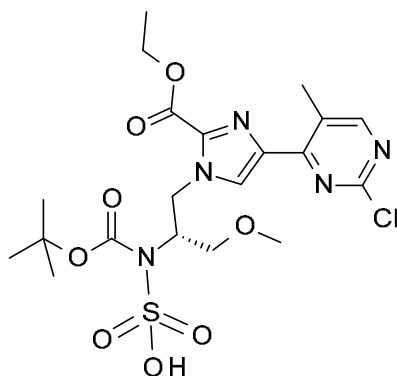
1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo



Se añadió HCl 1 M (20 ml, 20.00 mmol) a ácido (R)-(tert-butoxycarbonyl)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxipropán-2-il)sulfámico (Intermedio 56; 5 g, 9.36 mmol) en EtOH (20 ml) a 25 °C en aire y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (R)-etilo (Intermedio 55; 1.0 g, 23.53 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 22 °C) δ 1.32 (9H, s), 1.47 (3H, t), 2.71 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.51 (2H, qd), 4.24 (1H, d), 4.41 - 4.57 (3H, m), 4.73 (1H, dd), 5.11 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.41 (1H, s).

Intermedio 56

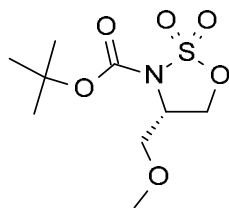
Ácido (R)-(tert-butoxycarbonyl)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxipropán-2-il)sulfámico



Se añadió en porciones 2,2-dióxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-tert-butilo (Intermedio 57; 3.26 g, 12.19 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 2.5 g, 9.37 mmol), K₂CO₃ (3.89 g, 28.12 mmol) y 18-corona-6 (0.496 g, 1.87 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido (R)-(tert-butoxycarbonyl)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxipropán-2-il)sulfámico (5.00 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente fase. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 534.

Intermedio 57

2,2-Dióxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-tert-butilo



A una solución de 2-óxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (4S)-tert-butilo (Intermedio 58; 3.34 g, 13.29 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron secuencialmente

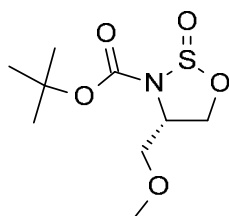
metaperyodato sódico (3.13 g, 14.62 mmol), cloruro de rutenio (III) (0.276 g, 1.33 mmol) y agua (30.0 ml) y después se agitaron a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se filtró para eliminar las sales inorgánicas insolubles. La solución resultante se extrajo con éter (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre MgSO₄ para dar 2,2-dióxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 57; 2.86 g, 80 %) en forma de un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) 1.56 (9H, s), 3.41 (3H, s), 3.59 (1H, t), 3.66 (1H, ddd), 4.38 (1H, dddd), 4.52 - 4.67 (2H, m). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 268.

Preparación alternativa del Intermedio 57:

Una solución de metaperyodato sódico (95 g, 444.49 mmol) y cloruro de rutenio (0.349 g, 1.33 mmol) en agua (800 ml) se añadió a una solución de 2-óxido de (4S)-4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 58; 111.7 g, 444.49 mmol) en acetonitrilo (800 ml) a 10 °C. La reacción se mostró completa por ¹H RMN inmediatamente después de la adición. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (1000 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml) y se concentró para proporcionar 2,2-dióxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermedio 57; 115 g, 95 %) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1.54 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 4.46 (cd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H).

15 Intermedio 58

2-óxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (4S)-*terc*-butilo



Se añadió en una porción imidazol (1.629 g, 23.92 mmol) a cloruro de tionilo (1.75 ml, 23.92 mmol) y trietilamina (3.33 ml, 23.92 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 20 minutos. Una solución de (1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (Intermedio 59; 4.91 g, 23.92 mmol) en DCM (26.7 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con Et₂O al 10 % en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-óxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (4S)-*terc*-butilo (Intermedio 58; 3.34 g, 55.6 %) en forma de un aceite incoloro y en forma de una mezcla 2:1 de diastereómeros. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) 1.55 - 1.58 (9H, d), 3.31 (0.5H, t), 3.41 (3H, s), 3.52 - 3.63 (1H, m), 3.90 (0.5 H, dd), 4.17 - 4.4 (1H, m), 4.64 - 4.92 (1H, m), 4.94 - 5.07 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 252.

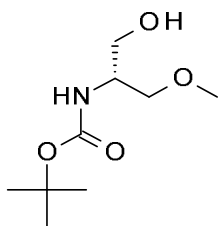
Preparación alternativa del Intermedio 58:

A una solución de 1*H*-imidazol (672 g, 9.76 mol) en diclorometano (5 l) se le añadió trietilamina (568 g, 5.61 mol) y la solución resultante se enfrió a -60 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (377 g, 3.17 mol) a la mezcla manteniendo una temperatura por debajo de -50 °C (2 h). Después, se añadió gota a gota (1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

(Intermedio 59; 500 g, 2.44 mol) disuelto en diclorometano (5 l) durante el transcurso de 4 a 5 horas manteniendo la temperatura por debajo de -55 °C en toda la adición. Una vez que se ha añadido el material de partida, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (~3 l), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice (2 Kg) eluyendo con diclorometano, y se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este aceite se puso a alto vacío con agitación para eliminar diclorometano residual para dar 2-óxido de 4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (4S)-*terc*-butilo (Intermedio 58; 489 g, 80 %) en forma de un aceite y en forma de una mezcla 36:64 de diastereómeros.

Intermedio 59

Después, se añadió gota a gota (1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

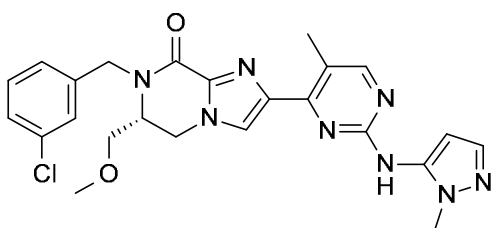


Se añadió gota a gota cloroformato de *iso*-butilo (0.599 ml, 4.56 mmol) a ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipropanoico (1 g, 4.56 mmol) y *N*-metilmorfolina (0.501 ml, 4.56 mmol) en THF (6 ml) y se enfrió a 0 °C durante un periodo de 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos más.

Se añadió lentamente borohidruro sódico (0.500 g, 13.23 mmol) disuelto en agua (1.2 ml) a la reacción a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de diluirse con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con HCl acuoso (2 M). Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (Intermedio 59; 0.510 g, 54.5 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) 1.45 (9H, s), 3.36 (3H, s), 3.5 - 3.62 (2H, m), 3.64 - 3.73 (1H, m), 3.74 - 3.84 (2H, m), 5.16 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na]⁺ 228.

Ejemplo 17

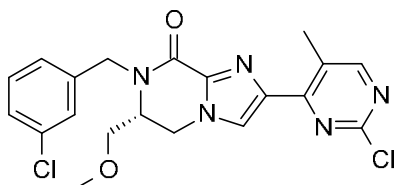
(*R*)-7-(3-Clorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (30.8 mg, 0.03 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 60; 150 mg, 0.35 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (84 mg, 0.87 mmol) y Cs₂CO₃ (226 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 17; 34.0 mg, 19.9 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 2.51(3H, s), 3.18 (3H, s), 3.29 (1H, s), 3.40 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 4.04 (1H, s), 4.39 - 4.57 (3H, m), 5.09 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.31 - 7.50 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 493.

Intermedio 60

(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

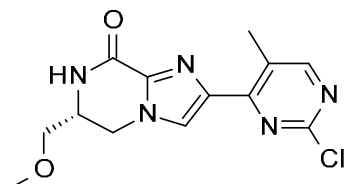


Se añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (187 mg, 0.91 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 140 mg, 0.45 mmol) y NaH (54.6 mg, 1.36 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

5 salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 60; 150 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 2.81 (3H, s), 3.30 (4H, s), 3.41 (1H, s), 3.84 (1H, s), 4.17 - 4.28 (2H, m), 4.43 (1H, d), 5.44 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (2H, s), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 432.

Intermedio 61

(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



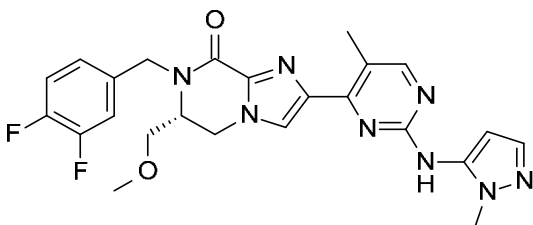
10 Una solución de diclorhidrato de 1-(2-amino-3-metoxipropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermedio 54; 400 mg, 0.94 mmol) en NH₃ en MeOH (15 ml, 105.00 mmol) se agitó a 25 °C durante una noche. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 280 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 23 °C) δ 2.78 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.49 - 3.58 (2H, m), 4.16 - 4.33 (2H, m), 4.37 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.45 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 308.

Preparación alternativa del Intermedio 61:

20 Una solución de 2,2-dióxido de (*S*)-4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 57; 105 g, 383.60 mmol) en acetona (500 ml) se añadió a una suspensión agitada de 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 93 g, 348.73 mmol) y K₂CO₃ (57.8 g, 418.47 mmol) en una mezcla de acetona (500 ml) y 1,4 dioxano (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta 500 ml. A la solución concentrada se le añadió HCl en alcohol isopropílico (5-6 N, 500 ml, 2500 mmol) y se agitó a 25 °C durante 24 horas. Después, se añadió Et₃N (486 ml, 3487.26 mmol) a la mezcla y se agitó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1500 ml) y el sólido resultante se filtró. La torta de sólido se lavó con una mezcla de agua (400 ml) y 1: 1 de acetona/agua (200 ml × 2) para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo [1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (82 g, 76 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 2.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.99 (s, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (s, 1H). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 308.

30 Ejemplo 18

(*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



35 Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (0.784 g, 0.86 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 62; 7.5 g, 17.29 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (4.20 g, 43.22 mmol) y Cs₂CO₃ (11.27 g, 34.58 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo.

40 Este residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución del 5 al 50 % de MeCN en agua (0.1 % de NH₄HCO₃). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 18; 5.50 g, 64.3 %) en forma de un sólido. Se determinó que (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-

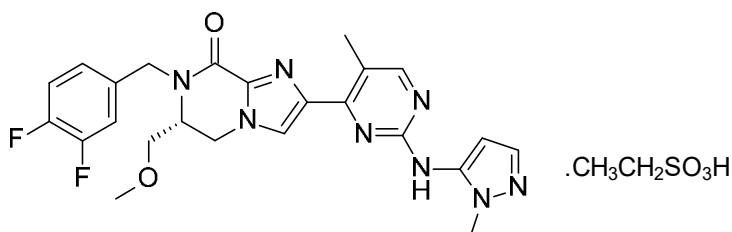
(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona era amorfo por XRPD.

Preparación alternativa del Ejemplo 18:

A una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 62; 104.7 g, 225.64 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (33.5 g, 338.47 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (1200 ml) y Cs₂CO₃ (147 g, 451.29 mmol) en agua (120 ml) se le añadieron 2'-(díciclohexilfosfanil)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (7.10 g, 18.05 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8.27 g, 9.03 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó 3 veces en una atmósfera de nitrógeno y después se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (500 ml), ácido cítrico acuoso (1 N, 600 ml) y agua (200 ml). Se añadió Silicycle (Si-SH, 150 g) a la capa orgánica a 40 °C y se agitó durante 20 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía SFC usando una columna Kromasil DIOL, gradiente de elución de 100/0.5 de EtOH al 25 %/NH₃ en CO₂, 140 bar. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 18; 72.6 g, 65 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2.51 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.39 (1H, dd), 3.69 (3H, s), 4.03 (1H, dtd), 4.38 (1H, d), 4.44 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 5.08 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.41 (1H, dt), 7.47 (1H, ddd), 7.93 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 495.

Ejemplo 18a

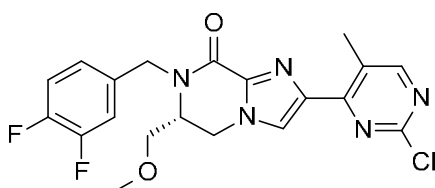
Preparación de aducto de ácido etanosulfónico de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1



A una solución caliente de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 18; 114 g, 200.56 mmol) en MeCN (500 ml) a 55 °C se le añadió una solución de ácido etanosulfónico (17.02 ml, 210.59 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 5 °C durante 24 horas, el sólido resultante se filtró y se lavó con MeCN frío (200 ml) para proporcionar el aducto de ácido etanosulfónico, Forma 1 de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1 (Ejemplo 18a; 119 g, 98 %) en forma de un sólido. Se determinó que aducto por ¹H RMN era de una relación molar 1:1 de ácido etanosulfónico:(*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 1.08 (3H, t), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.41 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.97 - 4.12 (1H, m), 4.32 - 4.62 (3H, m), 5.08 (1H, d), 6.48 (1H, d), 7.17 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.52 (2H, m), 7.55 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.67 (1H, s). Se determinó que el aducto de ácido sulfónico de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, era cristalino por XRPD (Figura 1) y tenía un punto de fusión de 203.8 °C (inicio) (Figura 2).

Intermedio 62

(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió 4-(Bromometil)-1,2-difluorobenceno (6.05 g, 29.25 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 6 g, 19.50 mmol) y NaH (2 g, 50. mmol) en DMF (80 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se

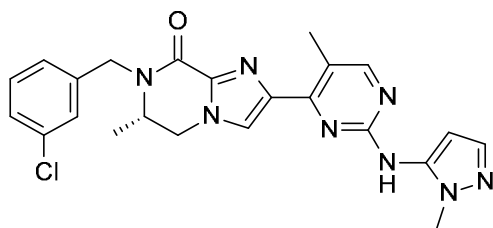
inactivó con NaHCO₃ saturado (400 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 62; 8.00 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.35-3.42 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.42 (1H, d), 5.34 (1H, d), 7.08-7.30 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.43 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 434.

Preparación alternativa del Intermedio 62:

Se añadió Cs₂CO₃ (115 g, 354.44 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 79.5 g, 253.17 mmol) en MeCN (800 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 40 °C y MeCN (100 ml) se eliminó por destilación. Se añadió 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (64.2 g, 303.80 mmol) a 60 °C y se agitó a 60-70 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta dar 500 ml y se diluyó con EtOAc (1000 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml), y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se agitó en una mezcla de MTBE (120 ml) y Heptano (480 ml) a 40 °C, el sólido resultante se filtró y se lavó con heptano (250 ml) para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (100 g, 91 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 2.37 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.11 – 3.19 (1H, m), 3.28 (1H, dd), 3.92 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.35 (2H, d), 4.95 (1H, d), 7.06 – 7.22 (1H, m), 7.22 – 7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.47 (s, 1H). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 434..

Ejemplo 19

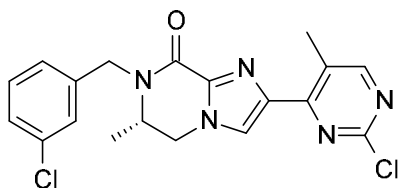
(*S*)-7-(3-Clorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (33.1 mg, 0.04 mmol) a (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 63; 150 mg, 0.37 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (91 mg, 0.93 mmol) y Cs₂CO₃ (243 mg, 0.75 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 19; 71.0 mg, 41.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 1.14 (3H, d), 2.53 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00 (1H, s), 4.30 – 4.48 (3H, m), 5.07 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.31 – 7.45 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.22 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 463.

Intermedio 63

(*S*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

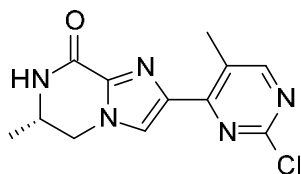


Se añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (1332 mg, 6.48 mmol) a (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 64; 300 mg, 1.08 mmol) y NaH (259 mg, 6.48 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción

se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 10 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-clorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 63; 300 mg, 69.0 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 22 °C) δ 1.24 - 1.34 (3H, m), 2.81 (3H, s), 3.84 - 3.92 (1H, m), 4.03 - 4.19 (2H, m), 4.37 (1H, dd), 5.45 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.45 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 402.

Intermedio 64

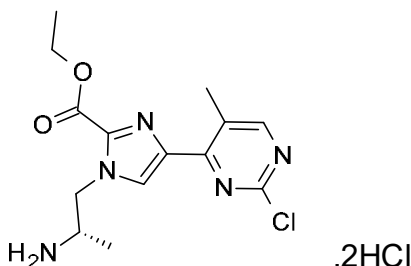
10 (S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Una solución de diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 65; 2.8 g, 7.77 mmol) en NH₃ (7 N en MeOH, 20 ml, 140 mmol) se agitó a 25 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (2.1 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 278.

Intermedio 65

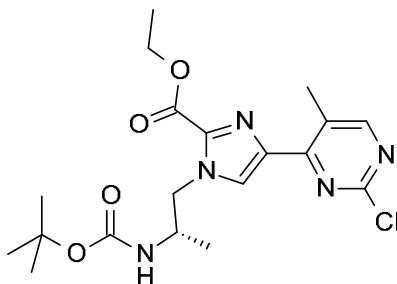
Diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



20 Una solución de 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 66; 3.4 g, 8.02 mmol) en HCl al 33 % (gas) en EtOH (20 ml) se agitó a 25 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 65; 2.80 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24 °C) δ 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.74 (1H, s), 4.39 (2H, q), 4.58 - 4.76 (2H, m), 8.37 (2H, s), 8.47 (1H, s), 8.61 - 8.67 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 324.

Intermedio 66

1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



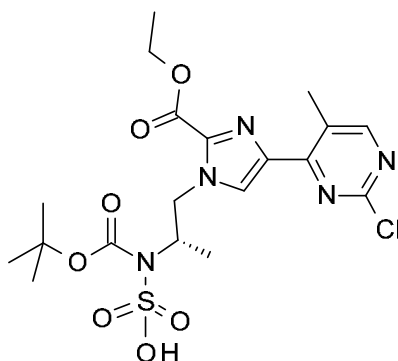
30 Se añadió HCl 1 M (20 ml, 20.00 mmol) a ácido (S)-((terc-butoxicarbonil)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-1-il)propan-2-il)sulfámico (Intermedio 67; 5 g, 9.92 mmol) en EtOH (20 ml) a 25 °C en aire.

La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar

5 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*S*)-etilo (Intermedio 66; 3.40 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 24 °C) δ 1.27 (3H, dd), 1.35 (9 H, s), 1.48 (3H, t), 2.72 (3H, s), 4.09 - 4.18 (1H, m), 4.47 (3H, qd), 4.64 (2H, dd), 8.01 (1H, s), 8.42 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 424.

Intermedio 67

10 **Ácido (*S*)-(terc-butoxicarbonil)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-il)sulfámico**

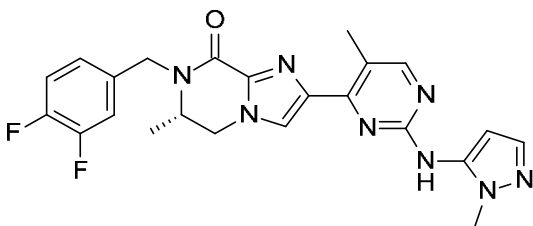


Se añadió en porciones 2,2-dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (Intermedio 12; 3.34 g, 14.06 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 3 g, 11.25 mmol) y K₂CO₃ (3.11 g, 22.50 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeCN, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido (*S*)-(terc-butoxicarbonil)(1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-1*H*-imidazol-1-il)propan-2-il)sulfámico (5.00 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 504.

15

Ejemplo 20

20 **(*S*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona**



Se agitó (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 68; 189 mg, 0.47 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (91 mg, 0.94 mmol), Cs₂CO₃ (457 mg, 1.40 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3^a generación (42.4 mg, 0.05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 8 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 4 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.01 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 20; 63.8 mg, 29.3 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 24.8 °C) δ 1.14 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.95 - 4.03 (1H, m), 4.29 - 4.38 (2H, m), 4.44 (1H, dd), 5.06 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.37 - 7.53 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 465.

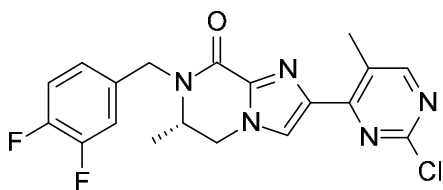
25

30

35

Intermedio 68

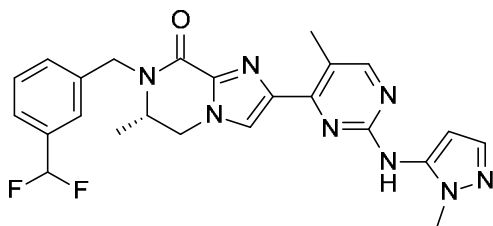
(*S*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió NaH (108 mg, 2.70 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 64; 250 mg, 0.90 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió 4-(Bromometil)-1,2-difluorobenceno (373 mg, 1.80 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 3 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 68; 189 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 404.

Ejemplo 21

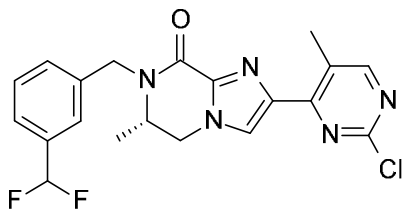
(S)-7-(3-(Difluorometil)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3^a generación (12.44 mg, 0.02 mmol) a Cs₂CO₃ (304 mg, 0.93 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (91 mg, 0.93 mmol) y (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 69; 130 mg, 0.31 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 21; 85 mg, 57.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.36-4.44 (3H, m), 5.14 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.50-7.59 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 479.

Intermedio 69

(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

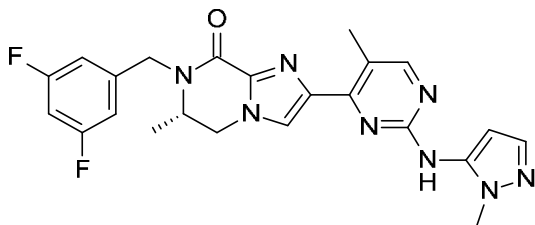


Se añadió 1-(Bromometil)-3-(difluorometil)benceno (207 mg, 0.94 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 64; 130 mg, 0.47 mmol) y NaH (56.2 mg, 1.40 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-

metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (130 mg, 66.5 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 418.

Ejemplo 22

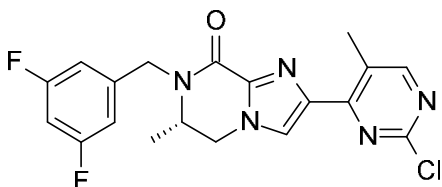
(*S*)-7-(3,5-Difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió precatalizador Brettphos de 3^a generación (12.88 mg, 0.02 mmol) a 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (94 mg, 0.97 mmol), (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 70; 130 mg, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (315 mg, 0.97 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 7 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 22; 60 mg, 40.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.15 (3H, d), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.46-4.52 (1H, dd), 5.08 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.12-7.18 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 465.

Intermedio 70

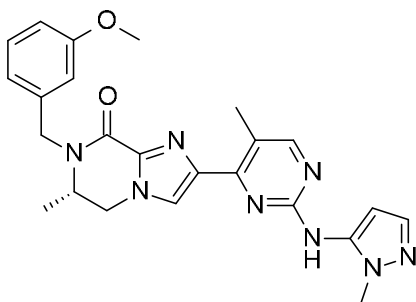
(*S*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (194 mg, 0.94 mmol) a (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 64; 130 mg, 0.47 mmol) y NaH (37.4 mg, 0.94 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*S*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 70; 130 mg, 68.8 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 1.15 (3H, d), 2.64 (3H, s), 4.02 (1H, s), 4.26 - 4.42 (2H, m), 4.47 - 4.57 (1H, m), 5.09 (1H, d), 7.15 (3H, d), 8.27 (1H, s), 8.61 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 404.

Ejemplo 23

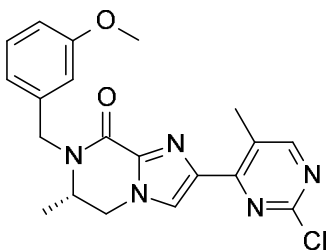
(*S*)-7-(3-Metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se agitaron (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 71; 193 mg, 0.49 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (94 mg, 0.97 mmol), Cs₂CO₃ (474 mg, 1.46 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (44.0 mg, 0.05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 5 % de MeOH en DCM, las fracciones que contenían compuesto se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.01 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 23; 81 mg, 36.2 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 22.4 °C) δ 1.12 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.90 - 3.99 (1H, m), 4.25 - 4.44 (3H, m), 5.09 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.87 (1H, ddd), 6.92 - 7.00 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.22 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 459.

15 Intermedio 71

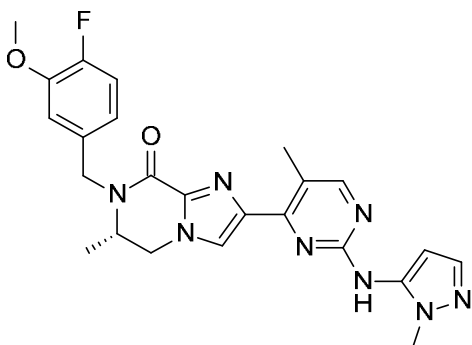
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Lote 1: Se añadió NaH (8.64 mg, 0.22 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 64; 20 mg, 0.07 mmol) en DMF (1 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (29.0 mg, 0.14 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. Lote 2: Se añadió NaH (56.2 mg, 1.40 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (130 mg, 0.47 mmol) en DMF (3 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (188 mg, 0.94 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Los 2 lotes de material se combinaron, y el siguiente procedimiento se aplicó a los lotes combinados: La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 71; 193 mg, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 23.0 °C) δ 1.29 (3H, d), 2.81 (3H, s), 3.80 - 3.93 (4H, m), 3.98 - 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, dd), 5.32 (1H, s), 5.50 (1H, d), 6.84 - 6.99 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.45 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 398.

Ejemplo 24

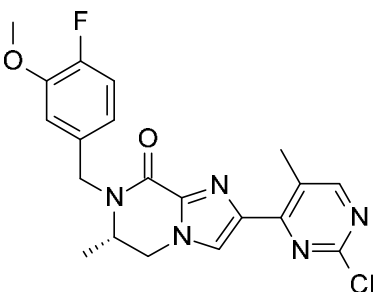
(S)-7-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se agitaron (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 72; 205 mg, 0.49 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (96 mg, 0.99 mmol), Cs₂CO₃ (482 mg, 1.48 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3^a generación (44.7 mg, 0.05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.01 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 24; 59.0 mg, 25.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 22.3 °C) δ 1.13 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (1H, dd), 4.23 - 4.44 (3H, m), 5.10 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 7.14 - 7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.22 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 477.

Intermedio 72

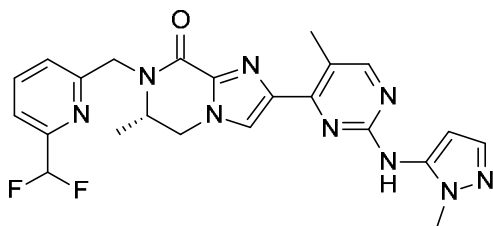
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Lote 1: Se añadió NaH (56.2 mg, 1.40 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (130 mg, 0.47 mmol) en DMF (3 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (205 mg, 0.94 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Lote 2: Se añadió NaH (8.64 mg, 0.22 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (20 mg, 0.07 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (31.6 mg, 0.14 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Los 2 lotes de material se combinaron, y el siguiente procedimiento se aplicó a los lotes combinados: La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (205 mg, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 416.

Ejemplo 25

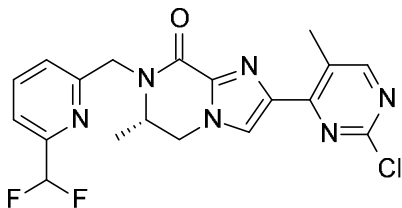
(S)-7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (0.541 g, 0.60 mmol) a Cs₂CO₃ (11.67 g, 35.81 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (3.48 g, 35.81 mmol) y (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 73; 5 g, 11.94 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo. Este residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución del 5 al 40 % de MeCN en agua (que contenía NH₄CO₃ al 0.1 %). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 25; 3.50 g, 61.1 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.19 (3H, d), 2.45 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.03-4.17 (1H, m), 4.33-4.41 (1H, dd), 4.45-4.520 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.60-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.97-8.02 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.23 (1H, s); *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 480.

Intermedio 73

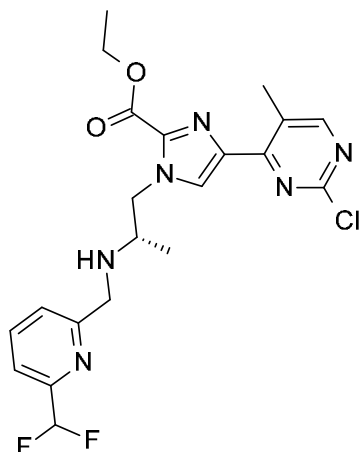
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió acetato sódico (2.047 g, 24.95 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 74; 5.8 g, 12.48 mmol) en etanol (absoluto, 99.5 %, 100 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 18 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 73; 5.00 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 419.

Intermedio 74

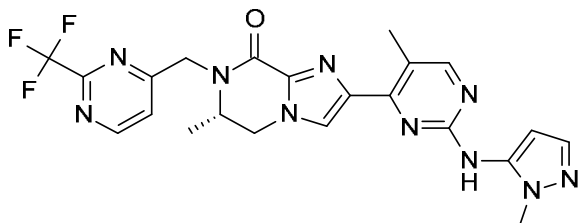
4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (9.62 g, 45.37 mmol) a DIPEA (7.92 ml, 45.37 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 65; 6 g, 15.12 mmol), 6-(difluorometil)picolinaldehído (3 g, 19.09 mmol) y ácido acético (2.60 ml, 45.37 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (300 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 74; 5.8 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 465.

Ejemplo 26

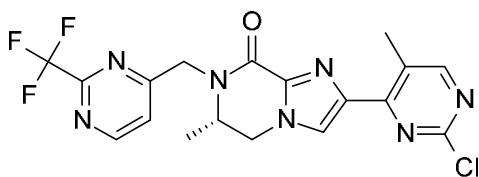
(S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se agitaron (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 75; 60 mg, 0.14 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (39.9 mg, 0.41 mmol), Cs₂CO₃ (134 mg, 0.41 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3^a generación (12.42 mg, 0.01 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.01 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 26; 21 mg, 30.7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25.5 °C) δ 1.44 (3H, d), 2.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 4.30 (1H, t), 4.42 (1H, d), 4.63 (1H, dd), 5.48 (1H, d), 6.38 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.68 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.90 (1H, d). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 499.

Intermedio 75

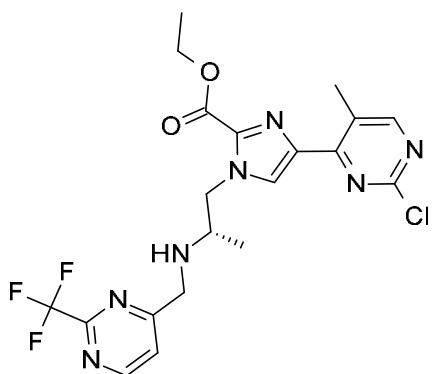
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió NH_3 (7 N en MeOH, 10 ml) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 76; 100 mg, 0.21 mmol) a 20 °C en aire. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 75; 60 mg, 66.3 %) en forma de un aceite incoloro. m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 438$.

Intermedio 76

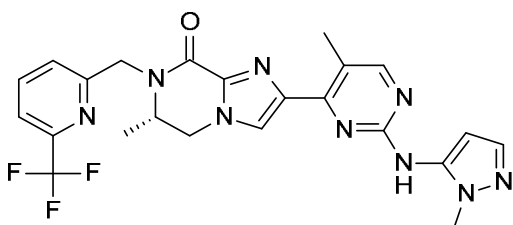
4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbaldehído (147 mg, 0.83 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 65; 250 mg, 0.69 mmol) en DCM (10 ml) al aire. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 12 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (441 mg, 2.08 mmol), y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. La reacción se interrumpió con agua (5 ml), y se extrajo con DCM (5 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 2 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 76; 110 mg, 32.8 %) en forma de un aceite incoloro. m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 484$.

Ejemplo 27

(S)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



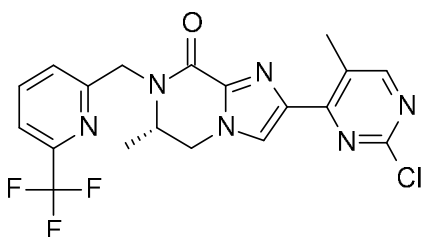
Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (11.90 mg, 0.01 mmol) a 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (87 mg, 0.89 mmol), Cs_2CO_3 (291 mg, 0.89 mmol) y (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 77; 130 mg, 0.30 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM, las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar un sólido. Este sólido se

purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.1 % de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-

- 5 dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 27; 100 mg, 67.5 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.20 (3H, d), 2.56 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.05-4.18 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.51-4.60 (2H, m), 5.212 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.32 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498$.

Intermedio 77

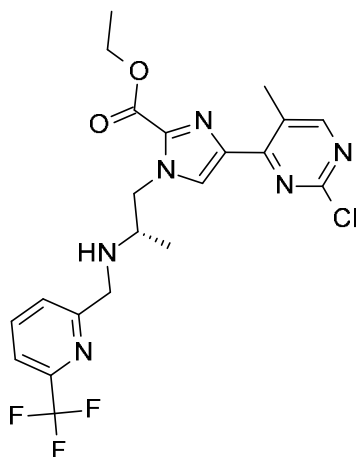
- 10 (S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



- 15 Se añadió 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 78; 140 mg, 0.29 mmol) a una solución de NH_3 (7 N en MeOH) (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Esto proporcionó (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 77; 110 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$.

Intermedio 78

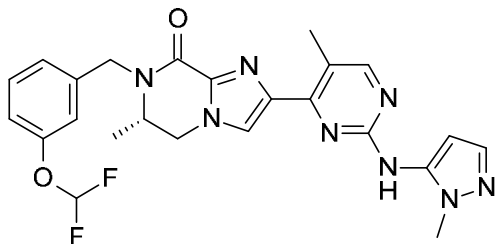
- 20 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



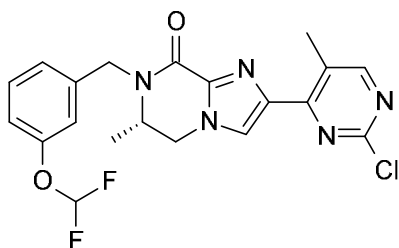
- 25 Se añadió 6-(trifluorometil)picolinaldehído (110 mg, 0.63 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 250 mg, 0.63 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (267 mg, 1.26 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 78; 140 mg, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$.

Ejemplo 28

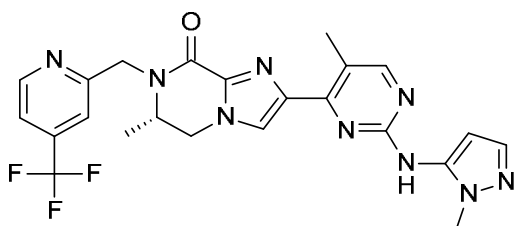
(S)-7-(3-(Difluorometoxi)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-

dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (11.99 mg, 0.01 mmol) a 1-metil-1H-pirazol-5-amina (87 mg, 0.90 mmol), (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 79, 130 mg, 0.30 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 7 % de MeOH en DCM, las fracciones que contenían compuesto se evaporaron para proporcionar un sólido. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.1) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 28; 80 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.11(3H, d), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.31-4.45 (3H, m), 5.10 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.00-7.50 (4H, m), 7.92(1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 495.

Intermedio 79**(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona**

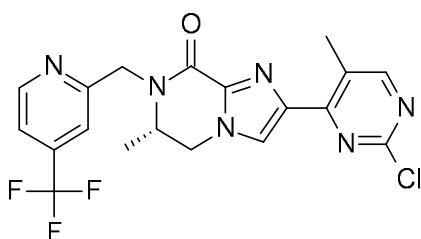
Se añadió 3-(difluorometoxi)benzaldehído (108 mg, 0.63 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 250 mg, 0.63 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (267 mg, 1.26 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más. Después, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color blanco. Después, este sólido se trató con NH₃ (7 N en MeOH, 15.00 ml) y se calentó durante 5 horas a 50 °C. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (130 mg, 47.5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 434.

Ejemplo 29**(S)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona**

Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (31.1 mg, 0.03 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 80; 300 mg, 0.69 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (167 mg, 1.72 mmol) y Cs₂CO₃ (448 mg, 1.37 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían compuesto se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 28; 141 mg, 41.3 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 1.21 (3H, d), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.13 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 4.58 (1H, d), 5.26 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, d), 9.24 (1H, s). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 498.

Intermedio 80

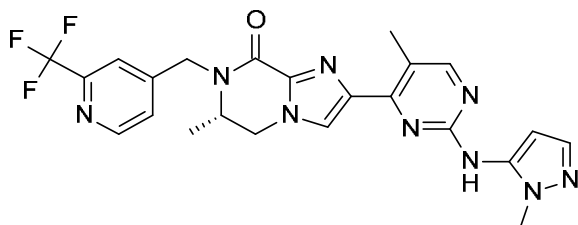
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió 4-(trifluorometil)picolinaldehído (136 mg, 0.78 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 280 mg, 0.71 mmol), DIPEA (0.37 ml, 2.12 mmol) y AcOH (0.121 ml, 2.12 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (449 mg, 2.12 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se calentó a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 80; 300 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) δ 1.60 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.07 - 4.20 (1H, m), 4.26 (1H, s), 4.36 - 4.45 (1H, m), 4.50 (1H, dd), 5.54 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, d).

Ejemplo 30

(S)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

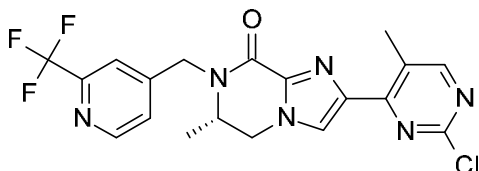


Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (31.1 mg, 0.03 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 81; 300 mg, 0.69 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (167 mg, 1.72 mmol) y Cs₂CO₃ (448 mg, 1.37 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían compuesto se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se

5 evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 30; 200 mg, 58.5 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, 23 °C) δ 1.18 (3H, d), 2.61 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00-4.13 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, d), 4.45-4.60 (2H, m), 5.18 (1H, d), 6.30(1H, s), 6.20 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.73 (1H, d), 9.23 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 498.

Intermedio 81

(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

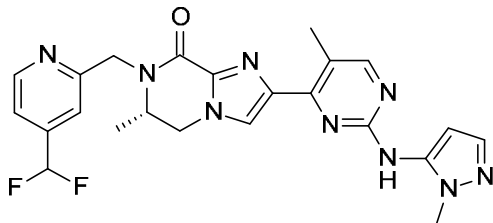


10 Se añadió 2-(trifluorometil)isonicotinaldehído (170 mg, 0.97 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 350 mg, 0.88 mmol), DIPEA (0.462 ml, 2.65 mmol) y AcOH (0.152 ml, 2.65 mmol) en DCM (15 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (561 mg, 2.65 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado
15 (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (320 mg, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 437.

Ejemplo 31

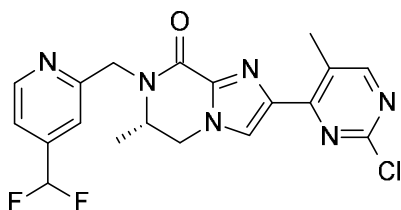
(S)-7-((4-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



25 Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (51.9 mg, 0.06 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 82; 240 mg, 0.57 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (111 mg, 1.15 mmol) y Cs₂CO₃ (373 mg, 1.15 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 4 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.05 % de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 31; 92 mg, 33.5 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.2 °C) δ 1.36 (3H, d), 2.69 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.09 (1H, dd), 4.22 (1H, tt), 4.37 - 4.49 (2H, m), 5.50 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.64 (1H, t), 7.01 (1H, s), 7.36 - 7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.69 (1H, d). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 480.

Intermedio 82

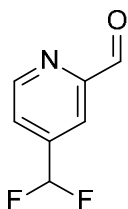
40 **(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona**



Se añadió 4-(difluorometil)picolinaldehído (Intermedio 83; 154 mg, 0.98 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 300 mg, 0.76 mmol), DIPEA (0.396 ml, 2.27 mmol) y AcOH (0.130 ml, 2.27 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 25 °C durante 0.5 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (481 mg, 2.27 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas y se calentó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((4-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 82; 240 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.5 °C) δ 1.37 (3H, d), 2.79 (3H, d), 4.10 (1H, dd), 4.25 (1H, tdd), 4.35 - 4.53 (2H, m), 5.50 (1H, d), 6.64 (1H, t), 7.33 - 7.47 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, dd). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 419.

Intermedio 83

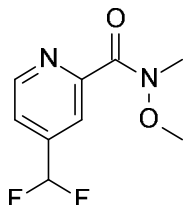
15 4-(Difluorometil)picolinaldehído



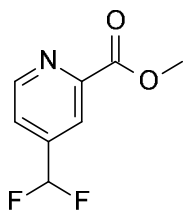
Se añadió LiAlH₄ (0.274 g, 7.22 mmol) a 4-(difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (Intermedio 84; 1.2 g, 5.55 mmol) en THF (10 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió EtOAc (1 ml), después la reacción se interrumpió con agua (0.3 ml) a -78 °C. Se añadió una solución acuosa al 15 % de NaOH (1.5 ml), más cantidad de agua (0.3 ml) y los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(difluorometil)picolinaldehído (Intermedio 83; 1.09 g) en forma de un aceite de color verde. El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 158.

Intermedio 84

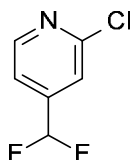
25 4-(Difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida



Se añadió trimetilaluminio (2 M en *n*-hexano, 40.1 ml, 80.15 mmol) a clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (6.25 g, 64.12 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C durante un periodo de 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió 4-(difluorometil)picolinato de metilo (Intermedio 85; 3.0 g, 16.03 mmol) en DCM (20 ml) a una mezcla de reacción a 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 2 M (50 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(difluorometil)-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (Intermedio 84; 2.47 g, 71.3 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD, 20.3 °C) δ 3.42 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.94 (1H, t), 7.65 - 7.72 (1H, m), 8.75 - 8.82 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 217.

Intermedio 85**4-(Difluorometil)picolinato de metilo**

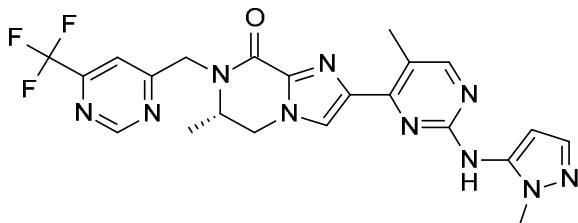
Se agitaron 2-cloro-4-(difluorometil)piridina (Intermedio 86; 6.9 g, 42.19 mmol), acetato potásico (8.28 g, 84.38 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1.543 g, 2.11 mmol) en MeOH (150 ml) en una atmósfera de CO a 10 atm a 70 °C durante 24 horas. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 20 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(difluorometil)picolinato de metilo (Intermedio 85; 6.30 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD, 20.1 °C) δ 4.03 (3H, s), 6.98 (1H, t), 7.79 - 7.86 (1H, m), 8.30 (1H, dd), 8.86 (1H, dd). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 188.

Intermedio 86**2-Cloro-4-(difluorometil)piridina**

Se añadió gota a gota DAST (20.53 ml, 155.42 mmol) a 2-cloroisonicotinaldehído (10 g, 70.64 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se aumentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó y se ajustó a pH 7-8 con NaHCO₃ saturado a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml), las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 5 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-cloro-4-(difluorometil)piridina (Intermedio 86; 7.00 g, 60.6 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.5 °C) δ 6.65 (1H, t), 7.38 (1H, dd), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, dd). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 164.

Ejemplo 32

(S)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

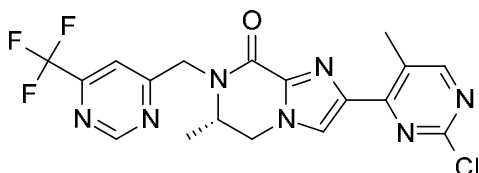


Se añadió precatalizador BrettPhos de 3^a generación (12.42 mg, 0.01 mmol) a (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 87; 120 mg, 0.27 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (66.5 mg, 0.69 mmol) y Cs₂CO₃ (179 mg, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-

(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 32; 60 mg, 43.9 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 4.34 - 4.46 (m, 1H), 4.56 - 4.71 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 499.

5 Intermedio 87

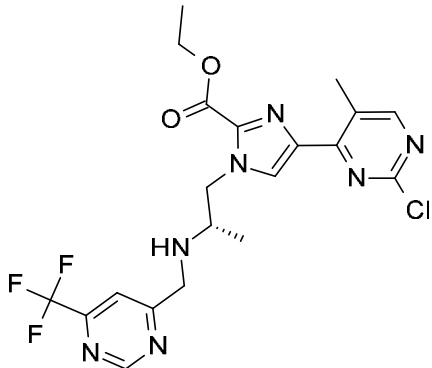
(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió acetato sódico (212 mg, 2.58 mmol) a 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 88; 250 mg, 0.52 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 87; 120 mg, 53.1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 20.5 °C) δ 1.45 (d, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.43 (d, 1H), 4.15-4.25 (m 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 438.

Intermedio 88

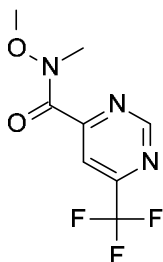
4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió Cp₂ZrHCl (492 mg, 1.91 mmol) a *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida (Intermedio 89; 300 mg, 1.28 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 20 minutos y después se usó directamente. Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (385 mg, 1.81 mmol), ácido acético (0.104 ml, 1.81 mmol), diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 64; 240 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (0.317 ml, 1.81 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (385 mg, 1.81 mmol) y se agitó durante 1 hora más. Después, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (75 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 5 % de DCM en MeOH. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1-(2-(((6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metil)amino)propil)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Intermedio 88; 250 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

Intermedio 89

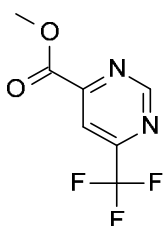
***N*-Metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida**



Se añadió en porciones trimetilaluminio (2 M en *n*-hexano, 72.8 ml, 145.54 mmol) a clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (10.65 g, 109.16 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C durante un periodo de 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió en porciones 6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Intermedio 90; 7.5 g, 36.39 mmol) en DCM (70 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La reacción se interrumpió con NaOH 2 M (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida (Intermedio 89; 5.63 g, 65.8 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.2 °C) δ 3.42 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.90 (1H, s), 9.41 - 9.47 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 236.

Intermedio 90

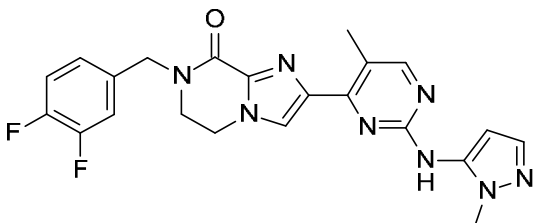
6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de metilo



Se agitaron 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina (10 g, 54.79 mmol), acetato potásico (10.75 g, 109.57 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2.00 g, 2.74 mmol) en MeOH (300 ml) en una atmósfera de CO a 10 atm y a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Intermedio 90; 7.86 g, 69.6 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 20.3 °C) δ 4.11 (3H, s), 8.37 (1H, d), 9.55 - 9.61 (1H, m). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 207.

Ejemplo 33

7-(3,4-Difluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

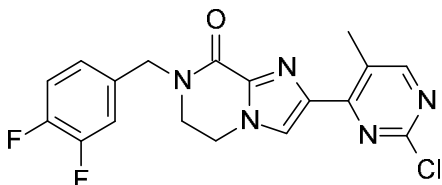


Se añadió precatalizador XantPhos de 2^a generación (78 mg, 0.09 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 91; 340 mg, 0.87 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (169 mg, 1.74 mmol) y Cs₂CO₃ (568 mg, 1.74 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. Después, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm

de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.05 % de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-(3,4-difluorobencil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 33; 89 mg, 22.6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C) δ 2.68 (3H, d), 3.68 - 3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.25 - 4.33 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.07 - 7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.29 (1H, d). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$.

Intermedio 91

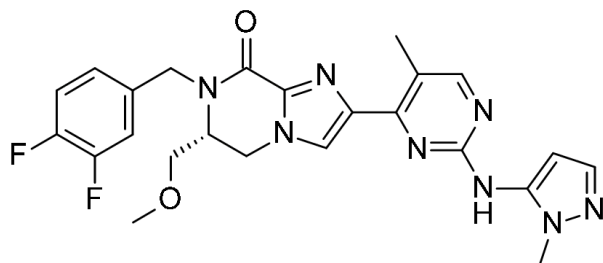
2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió NaH (91 mg, 2.28 mmol) a 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 48; 200 mg, 0.76 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (314 mg, 1.52 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 91; 340 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente con purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 19.9 °C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (2H, m), 4.36 - 4.44 (2H, m), 4.70 (2H, s), 7.37 - 7.51 (3H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$.

Ejemplo 34

Preparación de aducto de ácido adípico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1

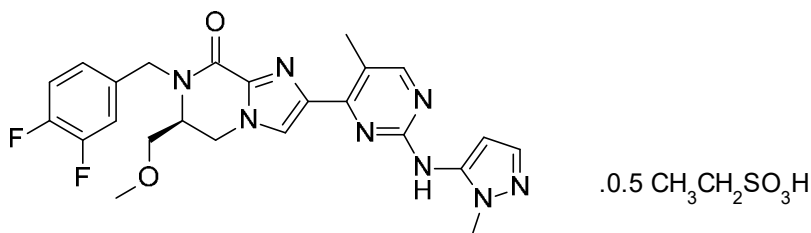


.0.5 ácido adípico

Se disolvieron 50 mg de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 18) en aproximadamente 0.5 ml de metanol. Se usó una pistola de calor para facilitar la disolución. Se disolvieron 16 mg de ácido adípico en aproximadamente 0.5 ml de metanol. Se usó una pistola de calor para facilitar la disolución. Después, la solución de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona se añadió lentamente a la solución de ácido adípico. Ésta permaneció como una solución. Se añadió un barra de agitación magnética y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente. Se observó un precipitado después de aproximadamente 15 minutos. Se añadieron volúmenes adicionales de metanol hasta que se consiguió un precipitado de flujo libre y el precipitado se dejó agitar durante una noche. Después, el precipitado se filtró para proporcionar un aducto de ácido adípico de (*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 34), Forma 1, en una relación molar 1:2 de ácido adípico:(*R*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona según se determinó por ^1H RMN. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 27 °C) δ 8.24 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.35 (1H, ddd), 7.28 - 7.20 (3H, m), 6.31 (1H, d), 5.18 (1H, d), 4.52 - 4.39 (3H, m), 4.03 - 4.00 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.46 - 3.43 (1H, m), 3.39 - 3.35 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.30 (2H, m), 1.63 (2H, m), no se observaron protones de ácido carboxílico intercambiables. La muestra se analizó por XRPD (véase la Figura 3) y DSC (véase la Figura 4). Se determinó que el aducto de ácido adípico de (*R*)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona, Forma 1, era cristalino por XRPD y tenía un punto de fusión de 185.4 °C (inicio).

Ejemplo 35

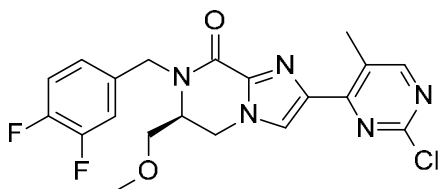
Preparación del aducto de ácido etanosulfónico de (*S*)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-

metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

Se disolvieron (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 35a; 2.2 g, 5.07 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0.754 g, 7.61 mmol) y carbonato de cesio (3.30 g, 10.14 mmol) en 2-MeTHF (25 ml) y agua (2.5 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadieron 2'-(diciclohexilfosfanil)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (0.160 g, 0.41 mmol) y Pd₂dba₃ (0.186 g, 0.20 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron adicionalmente 2'-(diciclohexilfosfanil)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (0.160 g, 0.41 mmol) y Pd₂dba₃ (0.186 g, 0.20 mmol), y la reacción se desgasificó con nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se añadió Silicycle (1.2 g, SiliaMetS Thiol) y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con EtOAc. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico acuoso (0.5 M) y bicarbonato sódico saturado. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (columna Kromasil DIOL, 250 mm x 50 mm, 10 µm, fase móvil EtOH al 25 %/NH₃ 100/0.5 en CO₂, 140 bar) proporcionó (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (1.38 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente fase. Se disolvió (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (1.3 g, 1.93 mmol) de la etapa anterior en acetonitrilo (2 ml) y se calentó a 66 °C. Después, se añadió ácido etanosulfónico (0.22 ml, 2.63 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se observó un precipitado. Se añadió más cantidad de acetonitrilo (3 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (3 ml) y se secó al vacío durante 66 horas para proporcionar el aducto etanosulfónico de (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (0.41 g). El filtrado se evaporó a presión reducida y se añadieron acetonitrilo (3 ml) y MTBE (2 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar más cantidad de aducto etanosulfónico de (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (0.73 g). Los 2 lotes se combinaron para proporcionar el aducto de ácido etanosulfónico de (S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 35; 1.14 g, 72 %) en una relación molar 1:2 de ácido etanosulfónico:(S)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona según se determinó por ¹H RMN. ¹H RMN (500 MHz, DMSO, 27 °C) 1.08 (1.5H, t), 2.42 (1H, q), 2.52 (3H, m), 3.18 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.41 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 4.05 (1H, dtd), 4.39 (1H, d), 4.43 – 4.56 (2H, m), 5.09 (1H, d), 6.38 (1H, d), 7.19 – 7.32 (1H, m), 7.38 – 7.45 (2H, m), 7.48 (1H, ddd), 7.98 (1H, s), 8.36 (1H, d), 9.38 (1H, s). *m/z* (ES⁺) [M+H]⁺ 495.

Intermedio 35a

(S)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

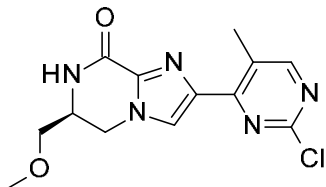


Se suspendieron (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 35b; 1.8 g, 5.85 mmol) y Cs₂CO₃ (2.67 g, 8.19 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se calentaron a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (1.48 g, 7.02 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a través de una jeringa a la suspensión, y la reacción se agitó a 70 °C durante 23 horas. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadieron acetato de etilo (30 ml) y después agua (20 ml) al residuo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en heptano/MTBE (4:1, 30 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 horas. El sólido se eliminó por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 35a; 2.36 g, 93 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 2.77 (3H, s), 3.28 (4H, s), 3.38 (1H, dd), 3.81 (1H, m), 4.22 (2H, m),

4.41 (1H, dd), 5.37 (1H, d), 7.10 - 7.26 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.42 (1H, s). m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 434.

Intermedio 35b

(S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

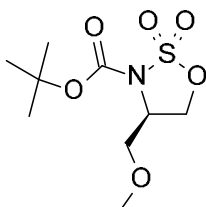


- 5 Se suspendieron 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 2 g, 7.42 mmol) y K₂CO₃ (1.23 g, 8.91 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y acetona (20 ml). Se añadió 2,2-dióxido de (R)-4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 35c; 2.18 g, 8.17 mmol) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró a través de celite y los sólidos se aclararon con acetona (15 ml). Después, el filtrado se concentró hasta un volumen de (10 ml). Se añadió una solución de HCl (5 M en isopropanol, 10.39 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió lentamente trietilamina (10.33 ml, 74.24 mmol) seguido de isopropanol (15 ml) para proporcionar una suspensión. Después, la reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió agua (40 ml) que dio como resultado una suspensión fina. La suspensión se agitó a 50 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, el precipitado se filtró, se lavó con acetona al 50 % en agua (2 x 25 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C durante 4 días para proporcionar (S)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 35b; 1.95 g, 85 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 2.61 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.33 – 3.45 (m, 2H), 3.99 (s a, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (s, 1H). m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 308.

El Intermedio 35c se fabrica de una manera análoga al Intermedio 57 partiendo de (1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

20 Intermedio 35c

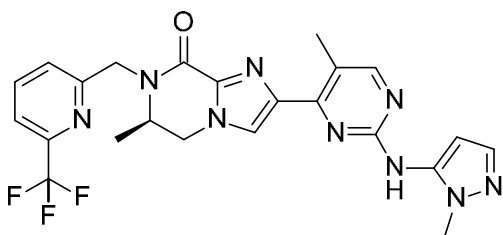
2,2-Dióxido de (R)-4-(metoximetil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1.54 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 4.46 (qd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H). m/z : ES⁺ [M+H]⁺ 268.

25 Ejemplo 36

(R)-6-Metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

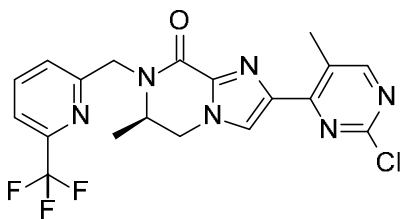


- 30 Se agitaron (R)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 91; 187 mg, 0.43 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (104 mg, 1.07 mmol), Cs₂CO₃ (279 mg, 0.86 mmol) y precatalizador XantPhos de 2^a generación (38.0 mg, 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 5 % de MeOH en DCM. El producto

se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.01 % de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (112 mg, 52.6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 20.9 °C) δ 1.22 (3H, d), 2.52 (3H, s), 3.35 (1H, s), 3.71 (3H, s), 4.13 (1H, ddd), 4.40 (1H, dd), 4.51 - 4.63 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.24 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498$.

Intermedio 92

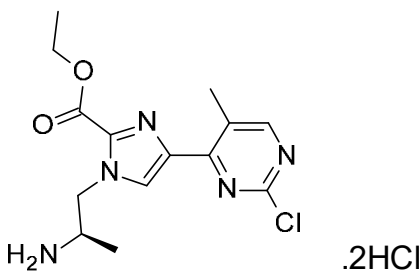
(R)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió 6-(Trifluorometil)picolinaldehído (126 mg, 0.72 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (R)-etilo (Intermedio 93; 260 mg, 0.66 mmol), DIPEA (0.343 ml, 1.97 mmol) y AcOH (0.113 ml, 1.97 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (417 mg, 1.97 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y después a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 15 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 3 al 4 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 92; 187 mg, 65.3 %) en forma de un aceite incoloro. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$.

Intermedio 93

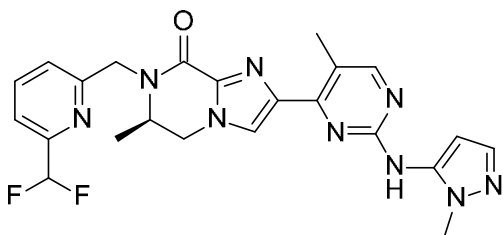
Diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de (R)-etilo



El Intermedio 93 se preparó de una manera análoga al Intermedio 65, usando 2,2-dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (R)-terc-butilo. El Intermedio 93 mostró los siguientes datos analíticos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 22 °C) δ 1.27 (3H, d), 1.36 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.74 (1H, s), 4.33 - 4.44 (2H, m), 4.58 - 4.75 (2H, m), 8.33 (3H, s), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$.

Ejemplo 37

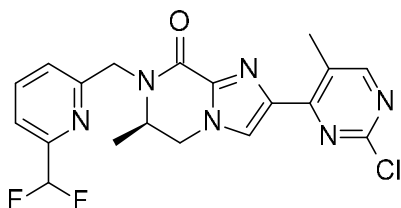
(R)-7-((6-(Difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



Se añadió precatalizador BrettPhos de 3ª generación (60.6 mg, 0.07 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 94; 280 mg, 0.67 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (162 mg, 1.67 mmol) y Cs₂CO₃ (436 mg, 1.34 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 6 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 0.03 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 37; 119 mg, 37.1 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 1.20 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.10 (1H, d), 4.34 - 4.43 (1H, m), 4.47 - 4.61 (2H, m), 5.21 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.59 - 7.66 (2H, m), 7.94 - 8.04 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.23 (1H, s). *m/z* (ES+) [M+H]⁺ 480.

Intermedio 94

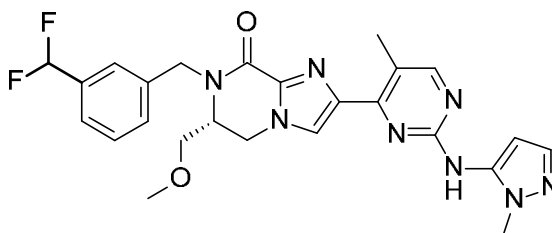
(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió 6-(difluorometil)picolinaldehído (214 mg, 1.36 mmol) a diclorhidrato de 1-(2-aminopropil)-4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-carboxilato de (*R*)-étilo (Intermedio 93; 270 mg, 0.68 mmol), DIPEA (0.357 ml, 2.04 mmol) y AcOH (0.117 ml, 2.04 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (433 mg, 2.04 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 94; 280 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) δ 1.21 (3H, d), 2.64 (3H, d), 4.09 - 4.16 (1H, m), 4.35 (1H, dd), 4.49 - 4.64 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.82 - 7.12 (1H, m), 7.60 - 7.68 (2H, m), 7.95 - 8.05 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, s). *m/z* (ES+) [M+H]⁺ 419.

Ejemplo 38

(*R*)-7-(3-(Difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



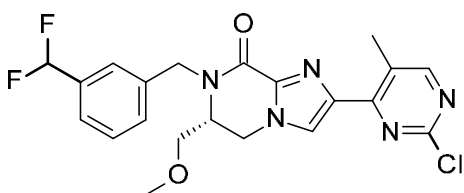
dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona

Se suspendieron (*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 95; 288 mg, 0.64 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (68.7 mg, 0.71 mmol), carbonato de

cesio (419 mg, 1.29 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (29.1 mg, 0.03 mmol) en *tert*-butanol (6 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 38; 88 mg, 26.9 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO, 30 °C) 2.53 (2H, s), 3.19 (1H, d), 3.33 (3H, d), 3.40 (1H, dd), 3.71 (3H, d), 4.03 (1H, q), 4.09 (1H, q), 4.4 - 4.57 (3H, m), 5.17 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.05 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.5 - 7.56 (2H, m), 7.56 - 7.63 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.20 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 509.

Intermedio 95

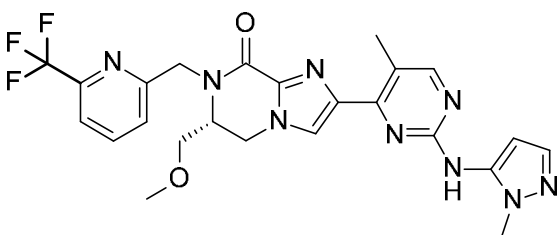
(*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %) (28.6 mg, 0.71 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 200 mg, 0.65 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 1-(clorometil)-3-(difluorometil)benceno (126 mg, 0.71 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (24.01 mg, 0.06 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. Se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-(difluorometil)bencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 95; 321 mg, >100 %) en forma de una goma que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 2.64 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.40 (2H, dd), 3.99 - 4.11 (1H, m), 4.4 - 4.59 (3H, m), 5.15 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.5 - 7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 448.

Ejemplo 39

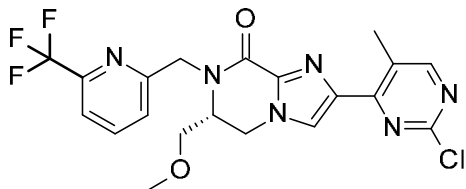
(*R*)-6-(Metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



Se suspendieron (*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 96; 201 mg, 0.43 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (46.0 mg, 0.47 mmol), carbonato de cesio (281 mg, 0.86 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (19.51 mg, 0.02 mmol) en *tert*-butanol (5 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (Ejemplo 39; 68 mg, 29.9 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO, 30 °C) 3.18 (1H, d), 3.20 (3H, d), 3.32 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.54 (1H, dd), 3.71 (3H, d), 4.51 - 4.63 (2H, m), 4.66 (1H, d), 5.24 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.09 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.20 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 528.

Intermedio 96

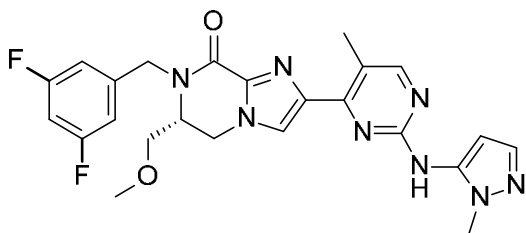
(*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona



- 5 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %) (19.16 mg, 0.48 mmol) a (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 61; 134 mg, 0.44 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 2-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridina (115 mg, 0.48 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Los productos
- 10 orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar (*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-6-(metoximetil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 96; 203 mg, 100 %) en forma de una goma. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 2.63 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.37 - 3.42 (1H, m), 3.54 (1H, dd), 4.20 (1H, dt), 4.56 (2H, d), 4.67 (1H, d), 5.23 (1H, d), 7.80 (2H, dd), 8.09 (1H, t), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 467.

Ejemplo 40

(*R*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona

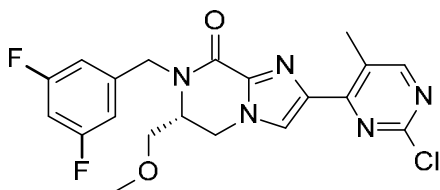


- 20 Se suspendieron (*R*)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona (Intermedio 97; 280 mg, 0.65 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (68.9 mg, 0.71 mmol), carbonato de cesio (421 mg, 1.29 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (29.3 mg, 0.03 mmol) en *tert*-butanol (6 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por
- 25 HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona
- 30 (Ejemplo 40; 80 mg, 25.1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO, 30 °C) 2.52 (3H, s), 3.19 (1H, s), 3.19 (3H, s), 3.35 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 4.43 (1H, d), 4.48 - 4.57 (2H, m), 5.12 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.15 (3H, td), 7.34 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.18 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 495.

El Intermedio 97 se fabricó de una manera análoga al Intermedio 96, usando el Intermedio 61 y 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno.

Intermedio 97

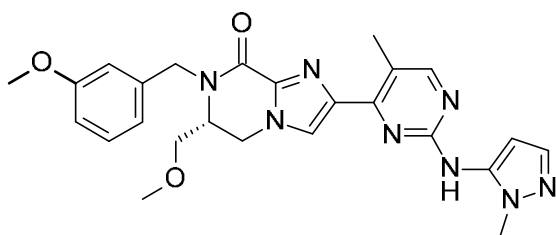
- 35 **(*R*)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3,5-difluorobencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5*H*)-ona**



^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 2.64 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.44 (2H, dd), 4.08 (1H, dd), 4.4 - 4.59 (3H, m), 5.10 (1H, d), 7.13 (3H, dt), 8.25 (1H, s), 8.56 - 8.62 (1H, m). m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

Ejemplo 41

5 (R)-7-(3-Metoxibencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona

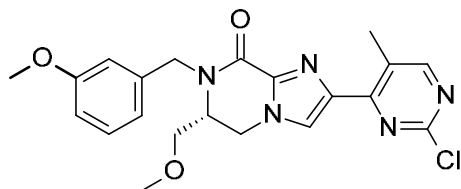


Se suspendieron (R)-2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Intermedio 98; 164 mg, 0.38 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (40.9 mg, 0.42 mmol), carbonato de cesio (250 mg, 0.77 mmol) y precatalizador BrettPhos de 3ª generación (17.37 mg, 0.02 mmol) en *tert*-butanol (5 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían el 1 % de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (R)-7-(3-metoxibencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (Ejemplo 41; 58.0 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, DMSO, 30°C) 2.53 (3H, s), 3.18 (3H, d), 3.19 (1H, d), 3.38 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.95 - 4.02 (1H, m), 4.33 - 4.43 (2H, m), 4.49 - 4.55 (1H, m), 5.12 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.98 (2H, s), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.29 - 8.36 (1H, m), 9.18 (1H, s). m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

El Intermedio 98 se fabricó de una manera análoga al Intermedio 96, usando el Intermedio 61 y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno.

Intermedio 98

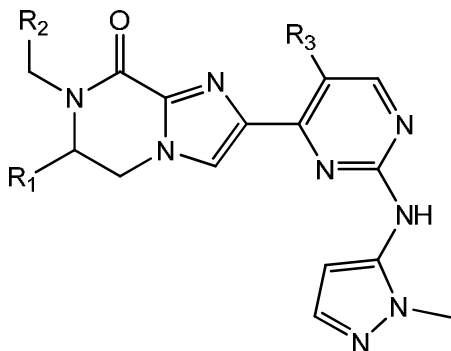
25 (R)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-7-(3-metoxibencil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 2.64 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 - 3.42 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.33 - 4.45 (2H, m), 4.49 (1H, d), 5.04 - 5.19 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.29 (1H, t), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, s). m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

5 en el que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, difluorometilo y trifluorometilo; o

10 R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o cloro.

15 2. Un compuesto de fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

20 R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y -OCHF₂; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

25 3. Un compuesto de fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

R¹ es hidrógeno, metilo o -CH₂OMe;

R² es piridinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

30 R² es pirimidinilo, opcionalmente sustituido en 1 átomo de carbono en el anillo por un trifluorometilo; o

R² es fenilo opcionalmente sustituido en 1 o 2 átomos de carbono en el anillo por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, difluorometilo y metoxi; y

R³ es hidrógeno, metilo o cloro.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

35 5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es 6-(difluorometil)piridin-2-ilo.

6. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es 3-clorofenilo.

40 7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es 3,4-difluorofenilo.

8. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es 3,5-difluorofenilo.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es;
- 5 (S)-7-(3-clorobencil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona; (S)-7-((6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona;
- 10 (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona; o (S)-7-(3,5-difluorobencil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es
- 15 (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.
11. Un aducto farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.
- 20 12. Una forma cristalina de aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona según la reivindicación 11.
13. Un aducto farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona.
- 25 14. Una forma cristalina de aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona según la reivindicación 13.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
- 30 17. Un compuesto de la Fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de NSCLC, cáncer de páncreas o colorrectal.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 19. Una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y otro agente anti-tumoral.

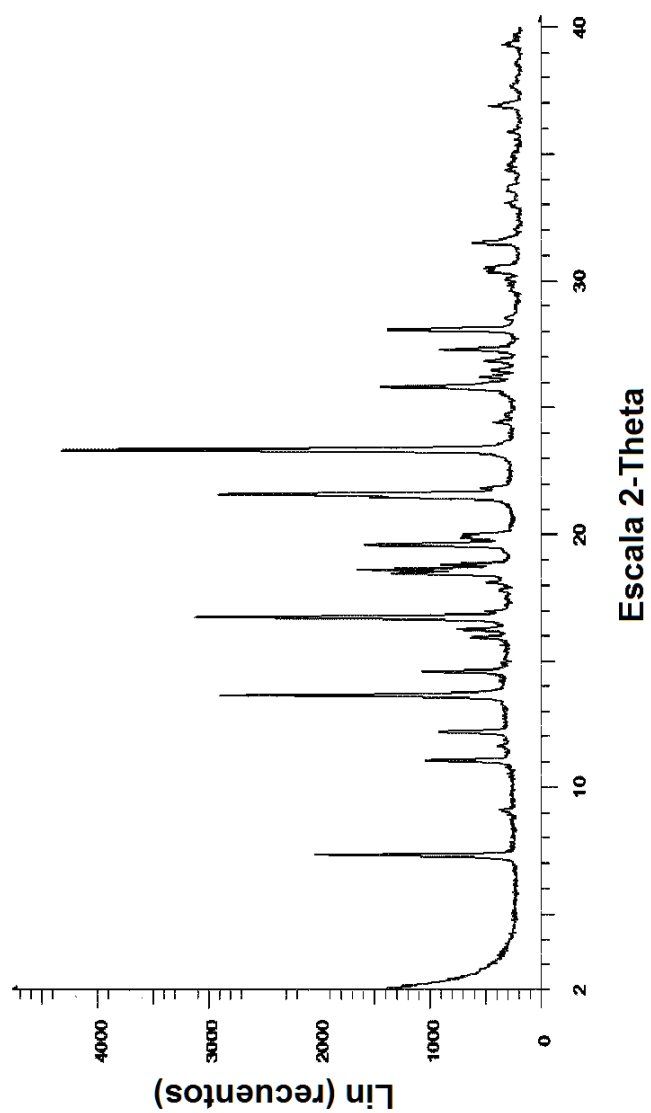


Figura 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X de aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1 (Ejemplo 18a)

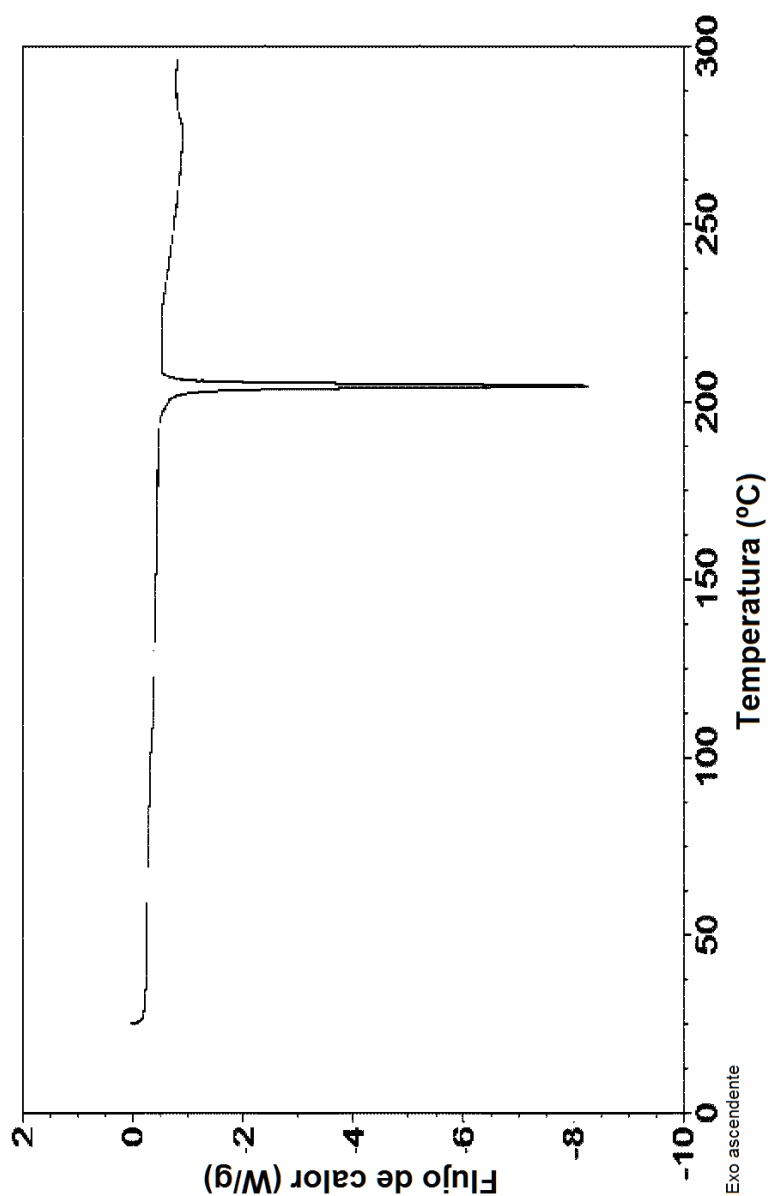


Figura 2: termograma de DSC del aducto de ácido etanosulfónico de (R)-7-(3,4-difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1 (Ejemplo 18a)

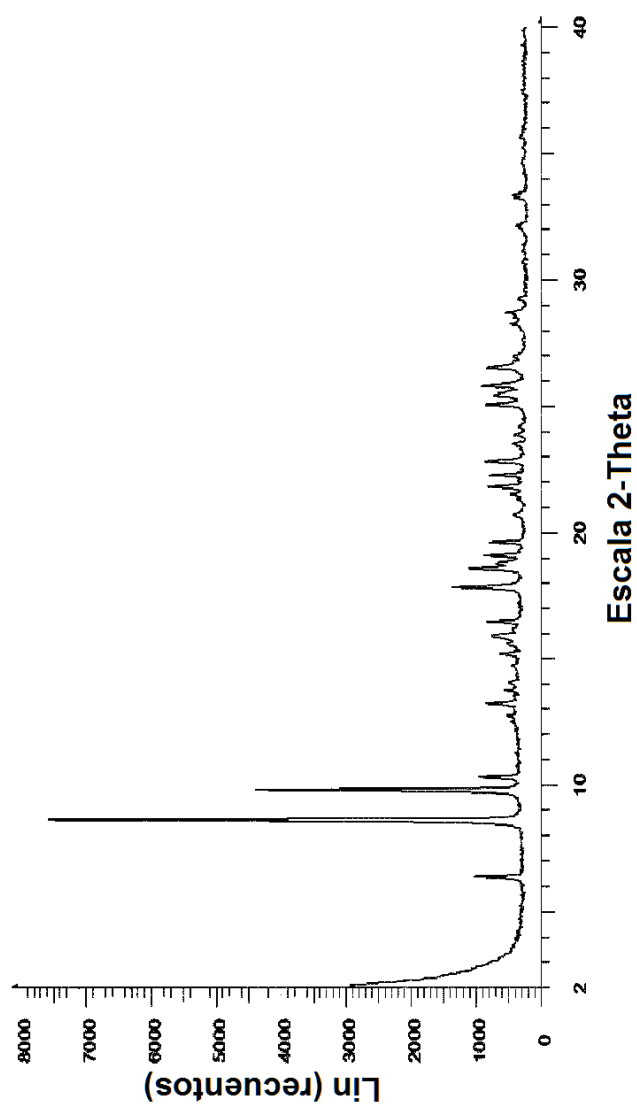


Figura 3: Patrón de difracción de polvo de rayos X de aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1 (Ejemplo 34)

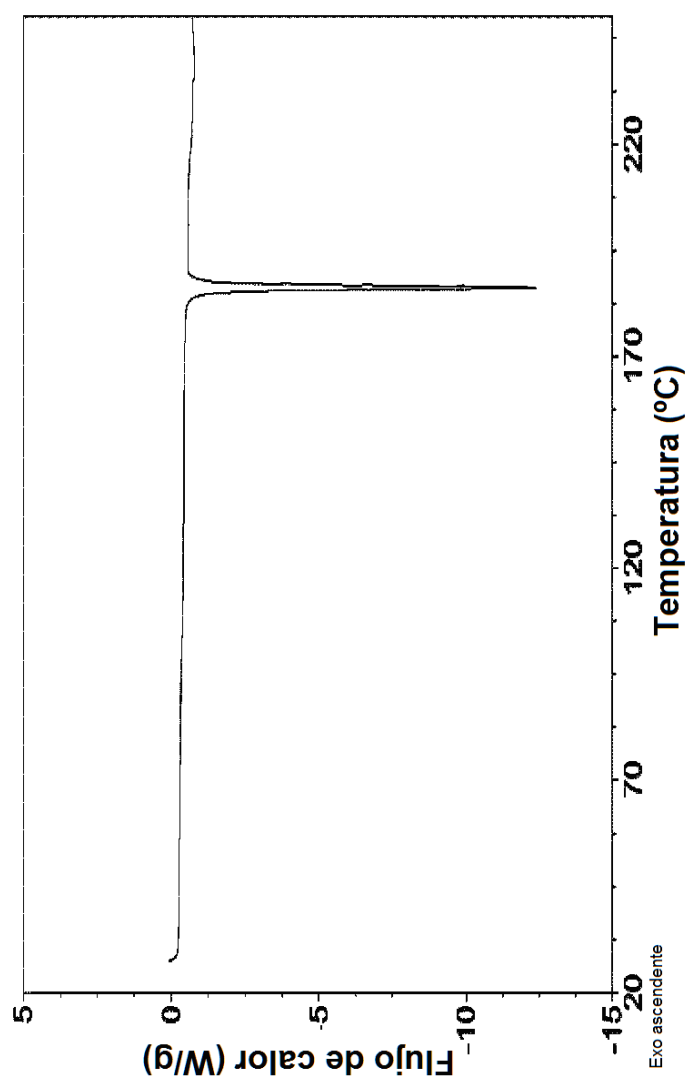


Figura 4: Termograma de DSC del aducto de ácido adípico de (R)-7-(3,4-Difluorobencil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona, Forma 1 (Ejemplo 34)

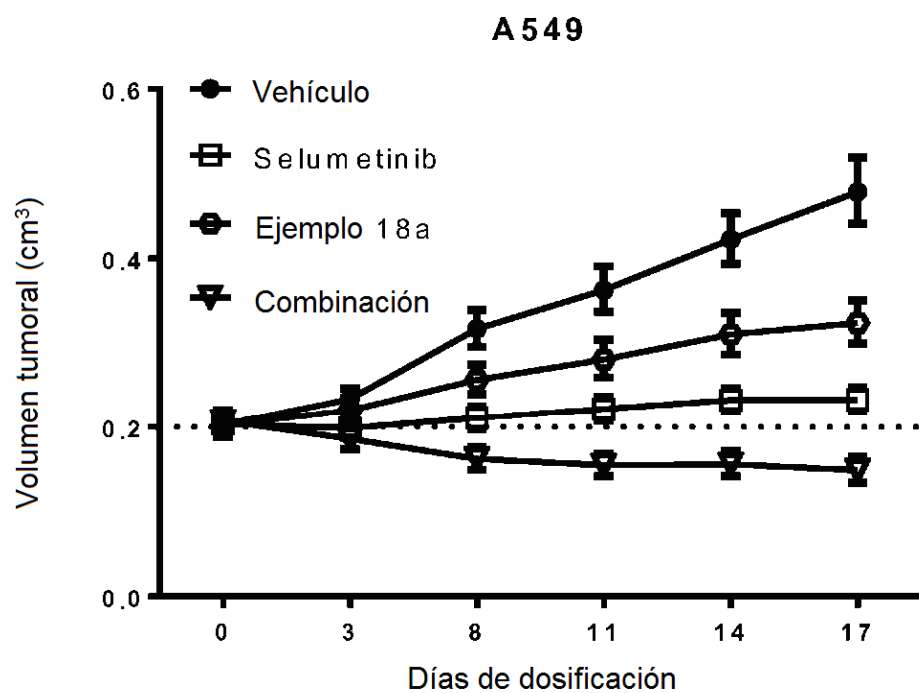


Figura 5: Inhibición del crecimiento tumoral por el Ejemplo 18a junto con selumetinib (ARRY-142886) en el modelo de xenoinjerto A549

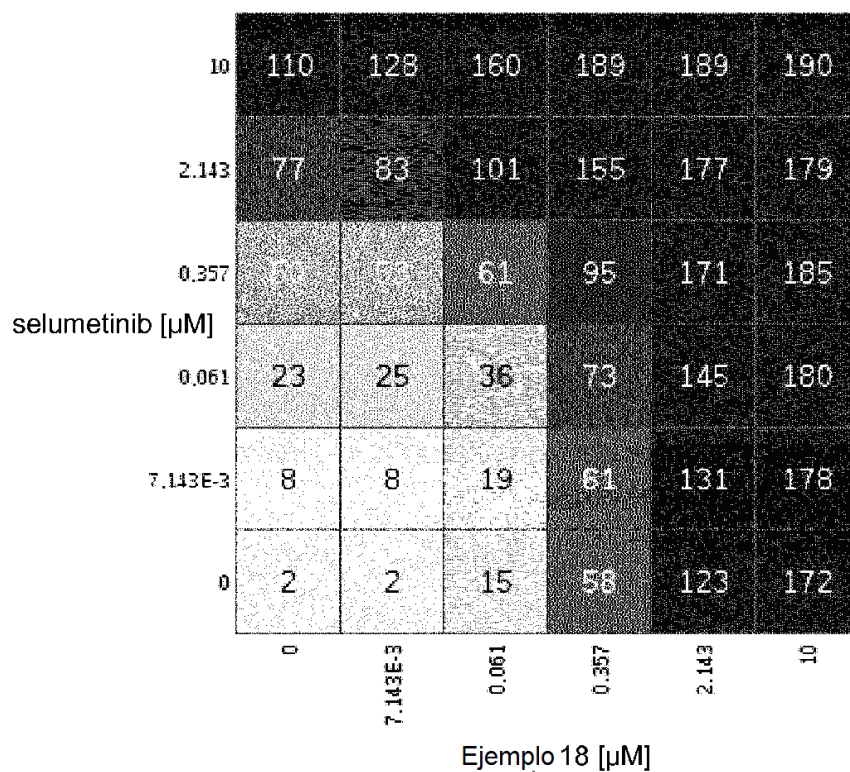


Figura 6: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas

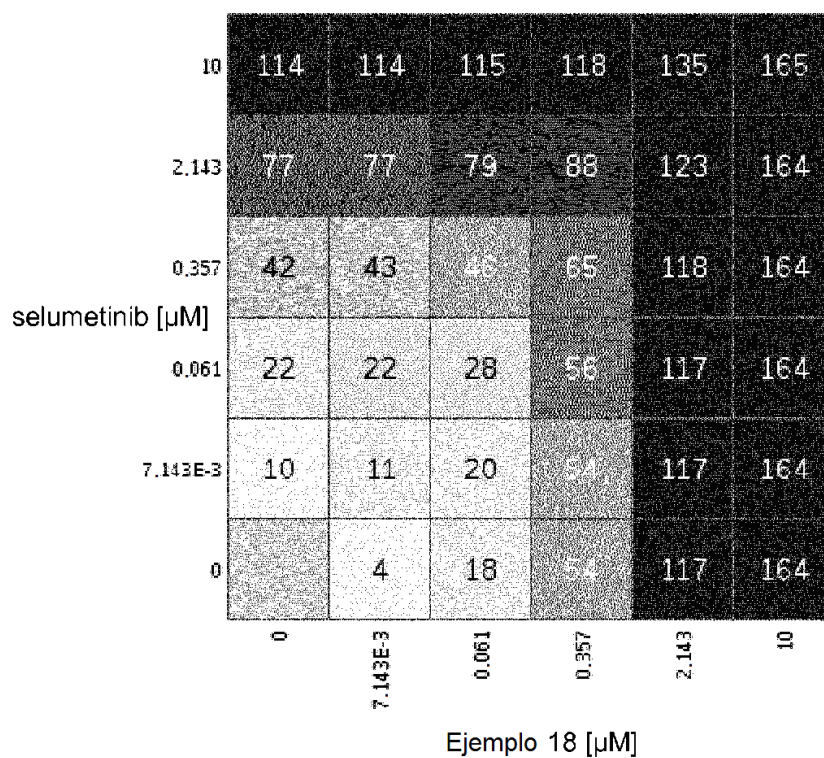


Figura 7: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia

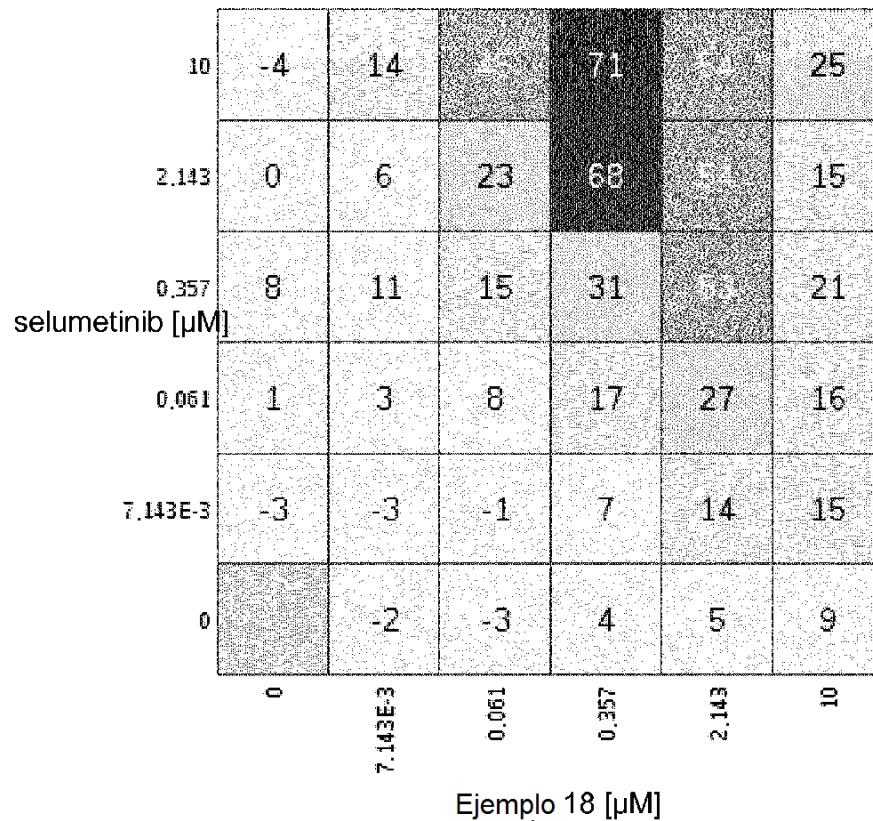


Figura 8: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular A549 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

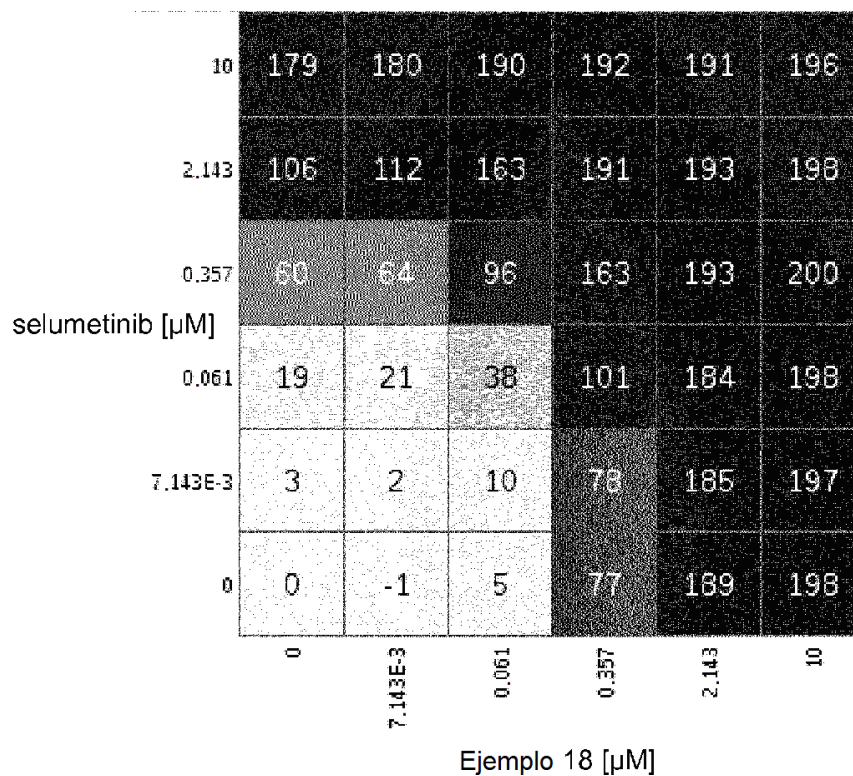
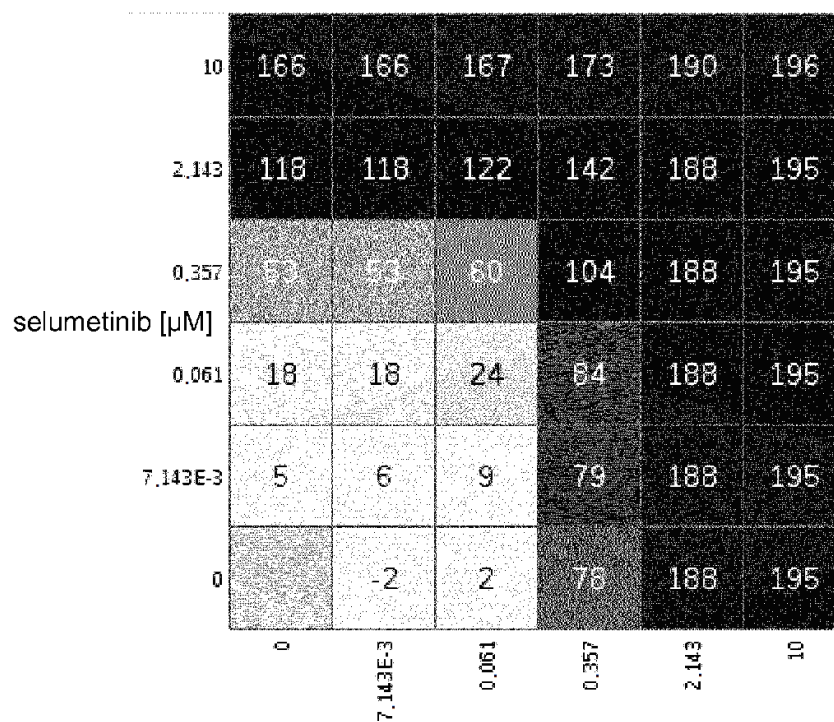


Figura 9: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.



Ejemplo 18 [μ M]

Figura 10: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

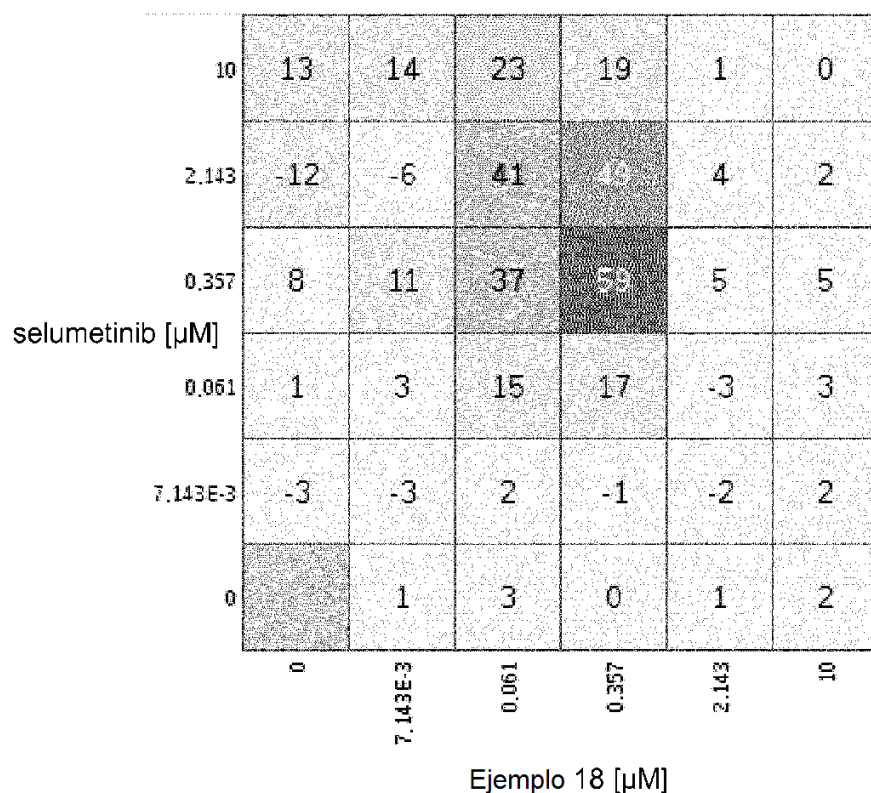


Figura 11: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2122 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

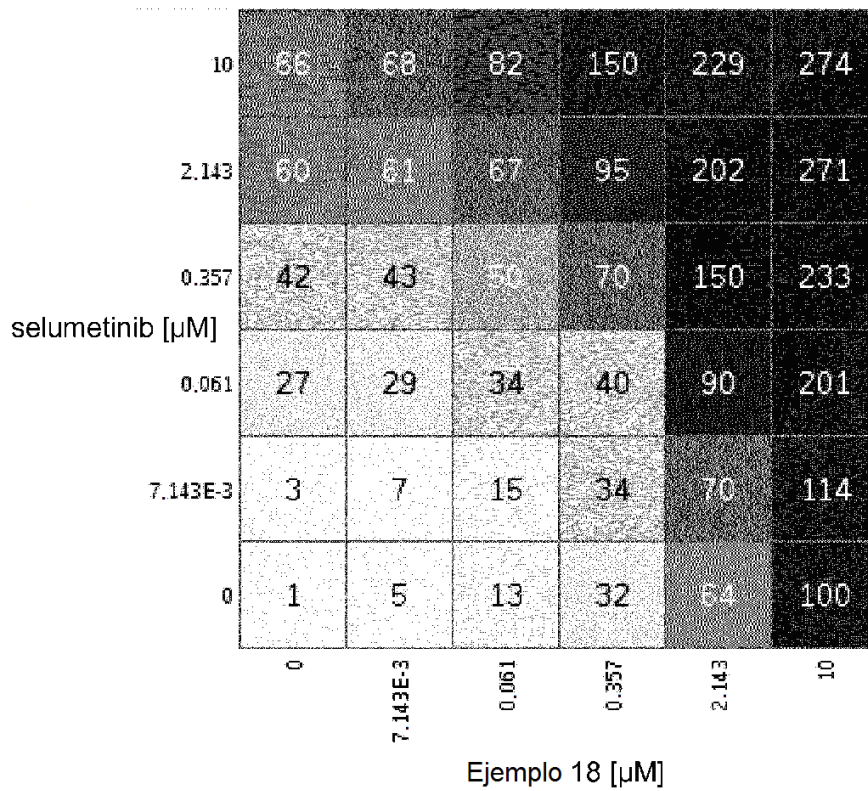


Figura 12: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

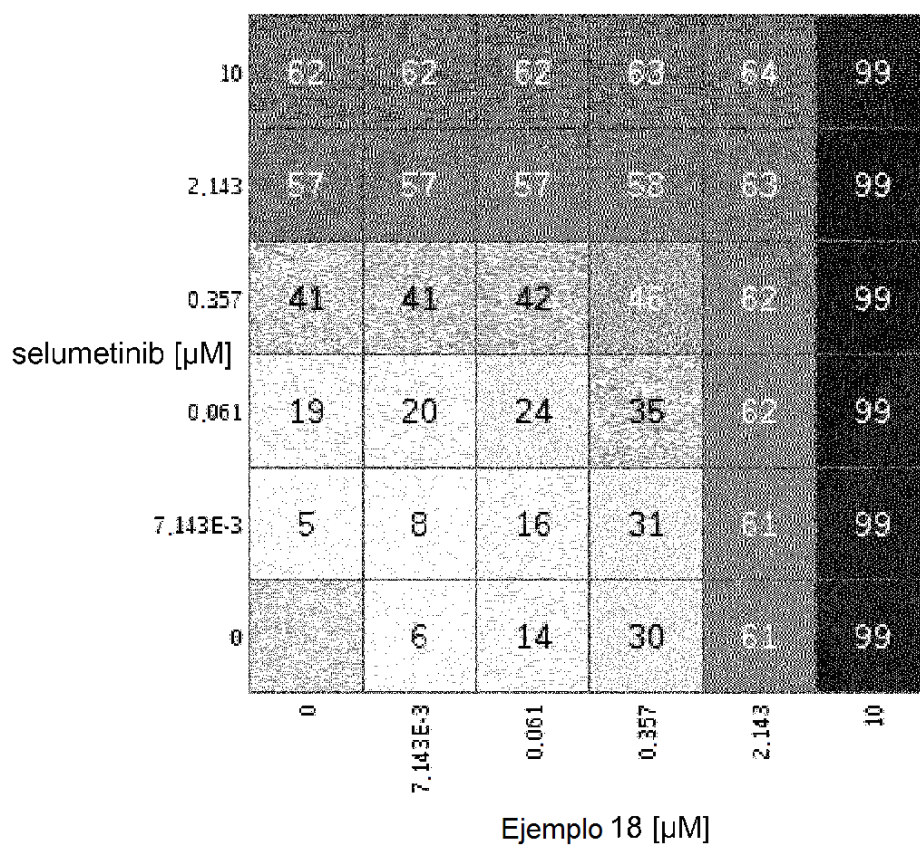


Figura 13: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

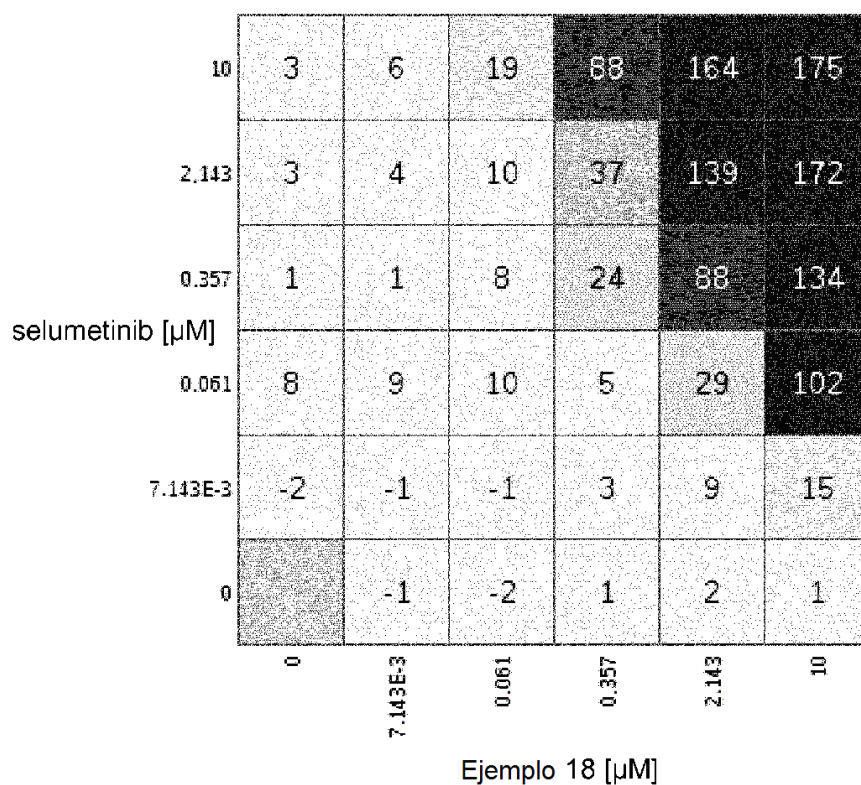


Figura 14: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular H2009 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.

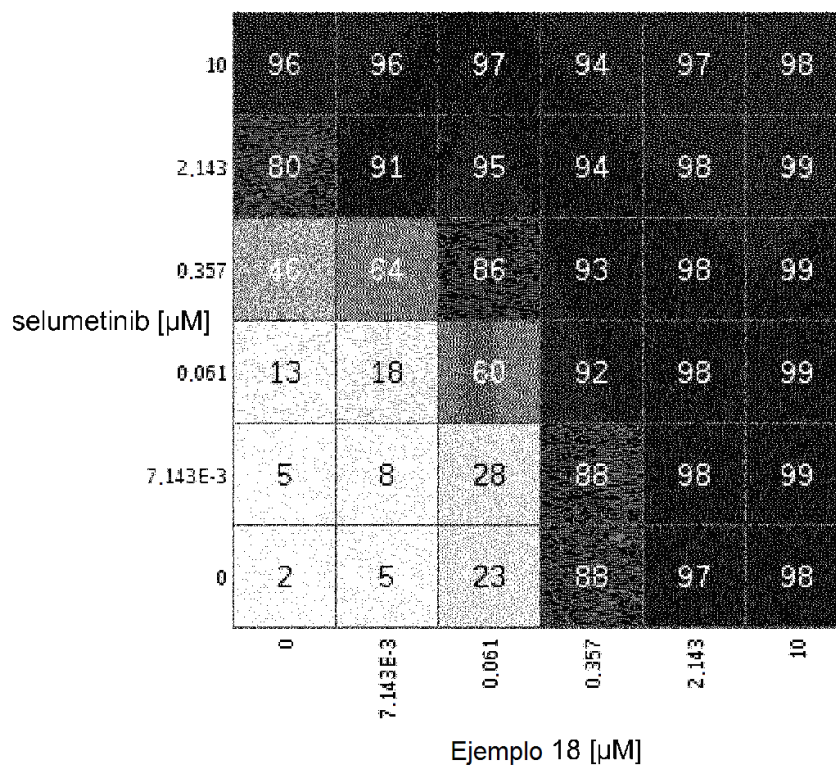


Figura 15: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Matriz de dosis que representa los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento tomados de las curvas de dosis respuesta ajustadas.

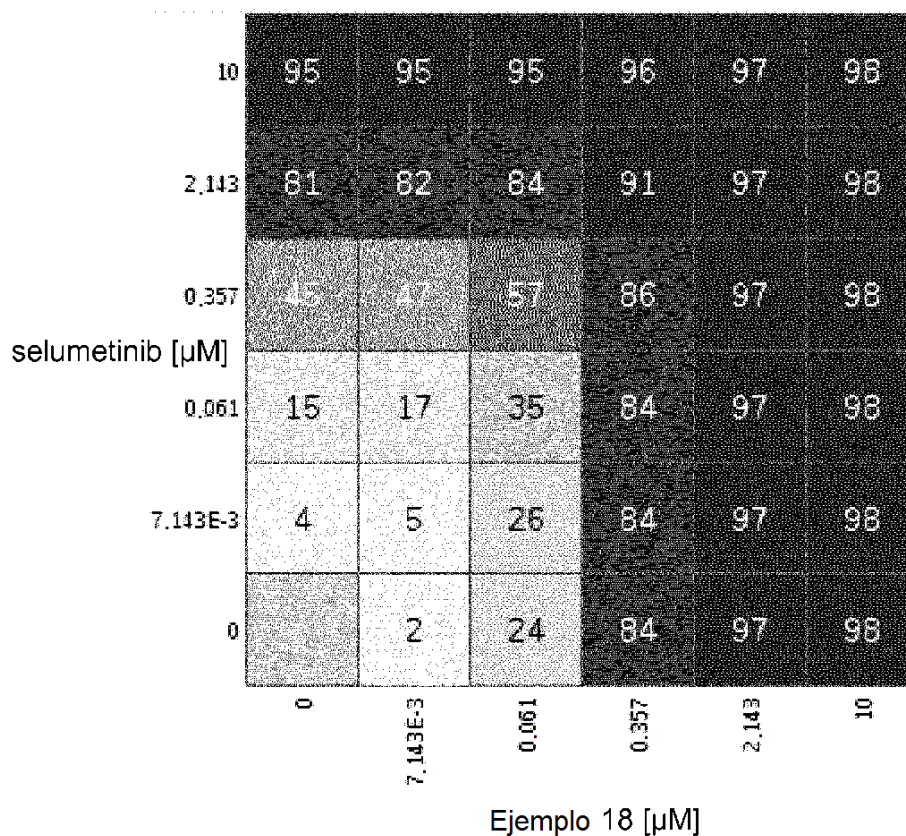


Figura 16: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Modelo de sumabilidad de Loewe calculado a partir de las curvas de respuesta a la dosis en monoterapia.

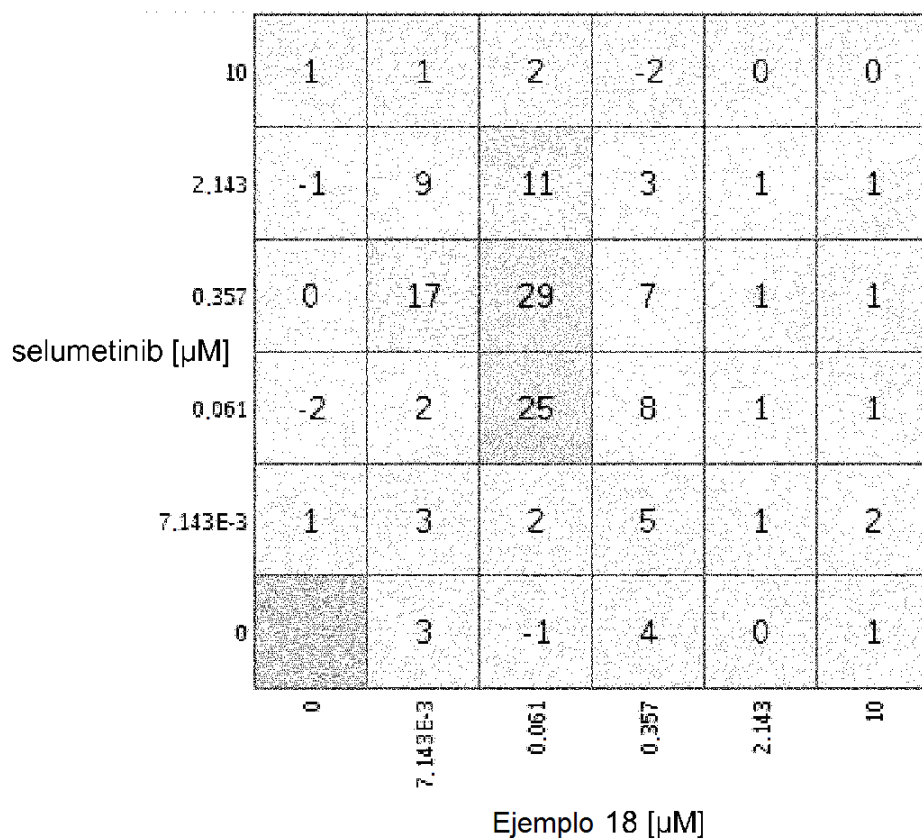


Figura 17: Inhibición del crecimiento celular en la línea celular Calu6 de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de KRAS mutante por el Ejemplo 18 junto con selumetinib (ARRY-142886). Mapa de calor excesivo (sinergia) calculado restando el modelo de Loewe de datos de aditividad de los datos ajustados.