

PIRAZINAS MODULADORAS DE GPR6**CAMPO DE LA INVENCION**

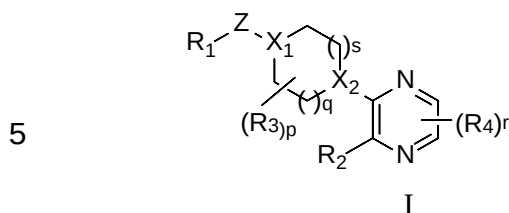
La presente invención se refiere al campo de la química médica, farmacología y medicina.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos que son moduladores del receptor 6 acoplado a la proteína G (en adelante denominados GPR6). GPR6 es GPCR que señaliza a través de la vía de las G. Los receptores GPR6 se expresan altamente
10 en el sistema nervioso central (SNC), particularmente en neuronas espinales medias (MSN) del estriado, con expresión mínima en los tejidos periféricos. Las dianas estriadas principales de la innervación dopaminérgica residen en las neuronas espinales medias (MSN) de las vías de salida
15 estriadopalidal (indirectas) y estriadonigral (directas). Las MSN de la senda de salida directa expresan receptores de dopamina D1 mientras que aquellas en la senda indirecta expresan receptores D2. El GPR6 se enriquece en el receptor D2 que expresa las MSN en el estriado en tanto la actividad del
20 GPR6 es funcionalmente opuesta a la señalización del receptor D2. El antagonismo o agonismo inverso de GPR6 acoplado a las G disminuye el AMPc en los MSN y proporciona una alternativa funcional para la activación mediada por dopamina de los receptores D2. Por lo tanto, los compuestos de la presente
25 invención son útiles para tratar una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la enfermedad de Parkinson.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



donde

10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

X_1 es N y X_2 es CH; o

X_1 es CH y X_2 es N; o

15 X_1 es N y X_2 es N;

cuando X_1 es N, Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_{1-6} , haloalquileno C_{1-6} ,

-C(O)-, y -S(O)₂-;

20 cuando X_1 es CH, Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_{1-6} , haloalquileno C_{1-6} ,

-O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-;

q es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2;

R_2 es -OR₅ o -NR₆R₇;

25 R_3 , cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , y trifluorometilo;

p es 0, 1 o 2;

30 R_4 , cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

ciano, hidroxilo, halo, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido,

-C(O)-R₈, -C(O)-N(R₉)(R₁₀) y -C(O)-OR₁₁;

r es 1 o 2;

5 R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R₆ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

10 R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

15 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

20 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; o

R₉ y R₁₀ se toman junto con el nitrógeno al que se unen para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional que se selecciona del grupo N, O y S y se sustituye opcionalmente sobre cualquiera de los átomos de carbono del anillo con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, amida C₁₋₉, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₄ y se sustituye sobre

cualquier nitrógeno en el anillo adicional por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
5 alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Los compuestos de la presente invención son moduladores de GPR6 y son útiles para tratar una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo, trastornos de movimiento incluidos enfermedad de Parkinson, discinesias
15 inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, adicción a las drogas, trastornos alimenticios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión. De este modo, la presente invención también proporciona métodos para tratar afecciones asociadas con el GPR6 descritas en el presente
20 documento que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de los compuestos de la invención. La presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención como un medicamento, incluido el tratamiento de las afecciones asociadas con el GPR6 descritas en el presente
25 documento, e incluida la fabricación de un medicamento para tratar las afecciones asociadas con el GPR6 descritas en el presente documento.

La presente invención también proporciona procesos para producir moduladores de GPR6 y productos intermedios de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, 10 tioalcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, carboniloxi C₁₋₅, sulfonilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C₃₋₈, halo, hidroxilo, nitro, oxo, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y arilo 15 C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Más particularmente "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, 20 cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo nitrógeno por alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y fenilo opcionalmente sustituido.

25 Aún más particularmente "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterociclilo C₃₋₆

opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo de nitrógeno por alquilo C₁₋₄ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

5 El término "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en amino, alquilamino C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇,
10 oxicarbonilo C₁₋₅, carboniloxi C₁₋₅, sulfonilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Más particularmente "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterociclilo C₃₋₆
15 opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo nitrógeno por alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y fenilo opcionalmente sustituido.

Aún más particularmente "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterociclilo C₃₋₆
20 opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo de nitrógeno por alquilo C₁₋₄ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno. Más particularmente, el término "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a fluorometilo y difluorometilo.

El término "sulfonilo C₁₋₈" se refiere a un sulfonilo unido a un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilenos C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilenos divalente lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

El término "haloalquilenos C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilenos divalente lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno. Más particularmente, el término "haloalquilenos C₁₋₆" se refiere a fluorometileno y difluorometileno.

El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. Aunque se entiende que cuando el sustituyente opcional es alcoxi o hidroxilo C₁₋₄ entonces el sustituyente no es generalmente alfa al punto de unión alcoxi, el término "alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido" incluye

restos estables e incluye específicamente trifluorometoxi, difluorometoxi y fluorometoxi.

Más particularmente, "alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo y fenilo opcionalmente sustituido. Aún más particularmente, "alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido" se refiere a trifluorometoxi, difluorometoxi y fluorometoxi.

El término "amida C₁₋₉" se refiere a un grupo -C(O)NR_aR_b donde R_a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ y R_b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "amido C₁₋₇" se refiere a un grupo -NHC(O)R_c donde R_c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "carbamoílo C₁₋₅" se refiere a un carbamato unido a O o N sustituido con un alquilo C₁₋₄ terminal.

El término "ureído C₁₋₅" se refiere a una urea opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₄.

El término "alquilamino C₁₋₈" se refiere a un grupo -NR_dR_e donde R_d es un alquilo C₁₋₄ y R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

El término "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un hidrocarburo conjugado insaturado monocíclico y policíclico que tiene de cinco a diez átomos de carbono, e incluye fenilo y naftilo.

Más particularmente, "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo.

El término "arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₈, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, oxicarbonilo C₁₋₅, carboniloxi C₁₋₅, sulfonilo C₁₋₈, carbamoilo C₁₋₅, sulfonilamido C₁₋₆, aminosulfonilo, aminosulfonilo C₁₋₁₀, ureído C₁₋₅, ciano, halo e hidroxilo.

Más particularmente, "arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, amino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Aún más particularmente, "arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

El término "oxicarbonilo C₁₋₅" se refiere a un grupo oxicarbonilo (-CO₂H) y su éster de alquilo C₁₋₄.

El término "carboniloxi C₁₋₅" se refiere a un grupo carboniloxi (-O₂CR_f), donde R_f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, por ejemplo, acetoxi.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un anillo alquilo saturado o parcialmente (pero no completamente) insaturado monocíclico o bicíclico de tres a ocho átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo y similares. Se entiende que el término incluye ciclopentilo y ciclohexilo benzofusionado.

El término "cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, halo, hidroxí, nitro, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, "cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxí y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄, halo e hidroxí.

El término "cicloalcoxi C₃₋₈" se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ unido mediante oxígeno.

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

El término "heterociclilo C₃₋₆" se refiere a un anillo saturado o parcialmente (pero no completamente) insaturado monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que tiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el anillo incluye opcionalmente un carbonilo para formar una lactama o lactona. Se entiende que cuando se incluye azufre, dicho azufre puede ser -S-, -SO- y -SO₂-. Dicho término también incluye sistemas bicíclicos

espirofusionados. Por ejemplo, pero sin limitación, el término incluye azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, oxetanilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurilo, 5 hexahidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidroimidazolilo y similares. Se entiende que se puede unir un heterociclilo C₃₋₆ como un sustituyente mediante un átomo de anillo de carbono o anillo de nitrógeno.

Más particularmente, "heterociclilo C₃₋₆" se selecciona 10 del grupo que consiste en azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazínilo, morfolínilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo y tetrahidrofurilo.

El término "heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere a un heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido 15 sobre los anillos de carbono con 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, amino, alquil C₁₋₈ amino, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente 20 sustituido, cicloalcoxi C₃₋₈, halo, hidroxilo, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido; y opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo de nitrógeno con un sustituyente que se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, 25 heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, "heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" se refiere a un heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido sobre los anillos de carbono con 1 a 4 sustituyentes

que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo e hidroxí y opcionalmente sustituido sobre cualquier anillo de nitrógeno con un alquilo C₁₋₄.

5 El término "heteroarilo C₁₋₁₀" se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico o policíclico completamente insaturado de cinco a trece miembros con uno a diez átomos de carbono y uno o más, típicamente uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y
10 azufre. Por ejemplo, pero sin limitación, el término incluye furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, azepinilo, diazepinilo, benzazepinilo, benzodiazepinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzopirazinilo, benzopirazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridilo, quinazolilo, tienopiridilo, imidazopiridilo, quinolilo, isoquinolilo benzotiazolilo y
20 similares. Se entiende que puede unirse un heteroarilo C₁₋₁₀ como un sustituyente mediante un átomo de anillo de carbono o anillo de nitrógeno donde se encuentra disponible dicho modo de unión, por ejemplo para un pirrolilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, azepinilo, triazolilo, pirazinilo, etc.
25

Más particularmente, "heteroarilo C₁₋₁₀" se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo y pirimidilo.

El término "heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes sobre carbono que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en amino, alquilamino C₁₋₈, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, carbamoilo C₁₋₅, sulfonil C₁₋₆ amido, aminosulfonilo, amino C₁₋₁₀ sulfonilo, ureído C₁₋₅, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, oxo, nitro, carbonilo C₁₋₅, oxicarbonilo C₁₋₅ y sulfonilo C₁₋₈ y opcionalmente sustituido con un sustituyente sobre cada nitrógeno que se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, sulfonilo C₁₋₈, heterociclilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, "heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes sobre carbono que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en amino, alquilamino C₁₋₈, amida C₁₋₉, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, oxo, trifluorometilo y trifluorometoxi y está opcionalmente sustituido sobre un anillo de nitrógeno con un alquilo C₁₋₄.

Aún más particularmente, "heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ que se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, diazolilo, piridilo, pirimidilo y triazolilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi y está

opcionalmente sustituido sobre un anillo de nitrógeno con un metilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno unido doblemente al carbono al cual está unido para formar el carbonilo de una cetona o aldehído. Por ejemplo, un radical de piridona está contemplado como un heteroarilo C₁₋₁₀ sustituido con oxo.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo C₁₋₈ y trifluorometilo.

Más particularmente, "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amida C₁₋₉, amino, alquilamino C₁₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, halo, hidroxilo, nitro y trifluorometilo.

El término "sulfonil C₁₋₆ amido" se refiere a un grupo -NHS(O)₂-R_g donde R_g se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "aminosulfonilo" se refiere a un -S(O)₂NH₂.

El término "aminosulfonilo C₁₋₁₀" se refiere a un grupo -S(O)₂NR_hR_i donde R_h se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ y R_i se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "tioalcoxi C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ unido mediante un átomo de azufre.

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

El término "sustituido", incluido cuando se utiliza en "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más radicales de hidrógeno de un grupo se reemplazan con radicales no de
10 hidrógeno (sustituyente(s)). Se entiende que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes en cada posición de sustitución. Las combinaciones de grupos y sustituyentes previstos por esta invención son aquellas que son estables o posibles químicamente.

El término "estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando son sometidos a condiciones para permitir su producción. En un ejemplo limitante, un compuesto estable o compuesto posible químicamente es uno que
15 está alterado sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otra condición químicamente reactiva, durante aproximadamente una semana.

Se entiende que, cuando los términos definidos en el presente documento mencionan un número de átomos de carbono,
25 el número mencionado se refiere al grupo mencionado y no incluye ningún carbono que pueda estar presente sobre cualquier sustituyente(s).

El experto en la materia apreciará que determinados compuestos de la presente invención existen como isómeros.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluidos los isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción, se contempla que estén comprendidos en el alcance de la presente invención.

5 El experto en la materia apreciará que determinados compuestos de la presente invención existen como tautómeros. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contempla que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la invención también incluyen todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en las que se reemplaza al menos un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero que tiene una masa atómica diferente de la masa atómica predominante. Los isótopos adecuados para
15 incluir en los compuestos de fórmula I incluyen isótopos radioactivos.

Los términos "compuestos de la invención" y "un compuesto de la invención" y "compuestos de la presente invención" y similares incluyen la realización de la fórmula I y las otras
20 realizaciones más particulares abarcadas por la fórmula I descritas en el presente documento y ejemplos de compuestos descritos en el presente documento y una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de estas realizaciones.

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

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

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

(d) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I y a las realizaciones (a) y (b) donde R_4 se selecciona del grupo de ciano, $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ y $-C(=O)-OR_{11}$.

5 (e) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I y a las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde R_1 es arilo C_6-10 opcionalmente sustituido.

(f) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I y a las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde Z es alquileno C_{1-6} .

10 (g) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I y a las realizaciones (a), (b), (c) y (d) donde Z es haloalquileno C_{1-6} .

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

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

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

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

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

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

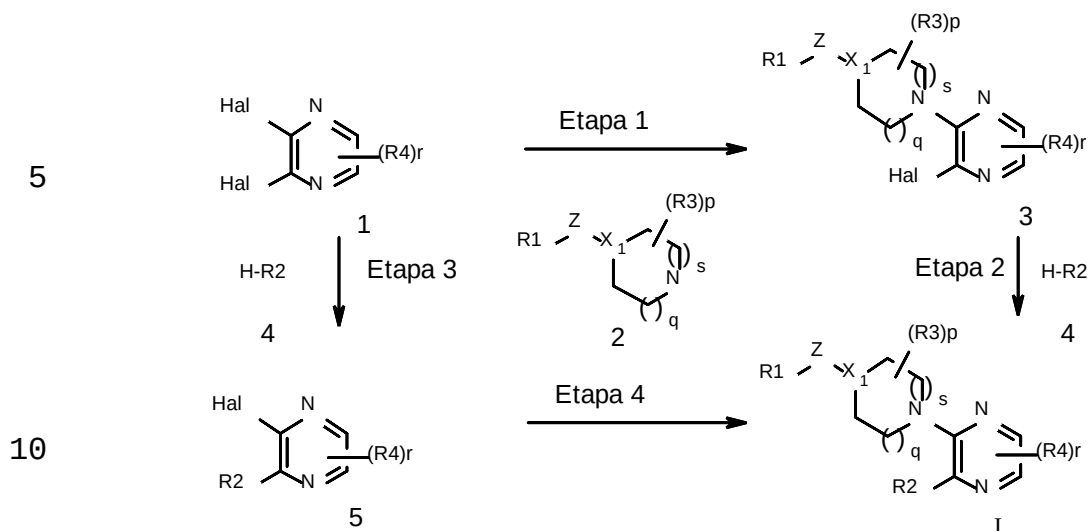
5 (m) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I y a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l) donde r es 1.

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

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

Todos los compuestos de la invención se pueden preparar mediante varios procedimientos, algunos de los cuales se describen posteriormente. A menos que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son como se han definido previamente. Los productos de cada paso se pueden recuperar mediante métodos convencionales que incluyen la extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, lavados, cristalización y similares. Los procedimientos podrán requerir la protección de ciertos grupos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxi para minimizar reacciones no deseadas. La selección, uso y eliminación de grupos protectores es muy conocida y se considera práctica estándar, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). En los esquemas a continuación, los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o pueden estar presentes preparados por métodos bien conocidos en la técnica.

Esquema A



El esquema A representa la formación de compuestos donde X_2 es N.

En el esquema A, etapa 1, un compuesto adecuado de la fórmula 1 se pone en contacto con un compuesto adecuado de la fórmula 2 para dar un compuesto de fórmula 3. Un compuesto adecuado de la fórmula 1 es uno donde Hal es un halógeno y R₄ y r son como se desea en el compuesto final de la fórmula I. Un compuesto adecuado de la fórmula 2 es uno donde R₁, Z, R₃, p, s y q son como se desea en el compuesto final de la fórmula I o dan lugar a R₁, Z y R₃ son como se desea en el compuesto final de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula 2 se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 2 donde Z es oxígeno pueden prepararse mediante reacción de Mitsunobu entre un piperidinol y un alcohol de arilo.

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

Se entiende que un compuesto de fórmula 1 también puede tratarse con piperazina para dar lugar a compuestos donde X_1 es N. El derivado de piperazina puede modificarse adicionalmente mediante aminación, alquilación, arilación, amidación, sulfonilación reductiva y similares para proporcionar un compuesto de fórmula 3. Asimismo, la piperazina puede protegerse y elaborarse según se menciona tras la desprotección en una etapa posterior en caso deseado.

En el esquema A, etapa 2, un compuesto de fórmula 3 entra en contacto con un compuesto adecuado de la fórmula 4 para dar un compuesto de fórmula I. Un compuesto adecuado de la fórmula 4 es HOR_5 o HNR_6R_7 donde R_5 o R_6 y R_7 son como se desea en el compuesto final de la fórmula I.

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

Cuando el compuesto de fórmula 4 es un alcohol, HOR_5 , la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico adecuado como dioxano, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida y similares, con una base tales como hidruro

de sodio, hidruro de litio, t-butoxido de potasio y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0 a 150 °C.

5 Como alternativa, tal como se describe en el esquema A, etapa 3, mediante la metodología descrita anteriormente, un compuesto adecuado de fórmula 1 puede ponerse en contacto con un compuesto adecuado de la fórmula 2 para dar un compuesto de fórmula 5.

10 Tal como se describe en el esquema A, etapa 4, puede ponerse en contacto un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 2 para dar un compuesto de fórmula I.

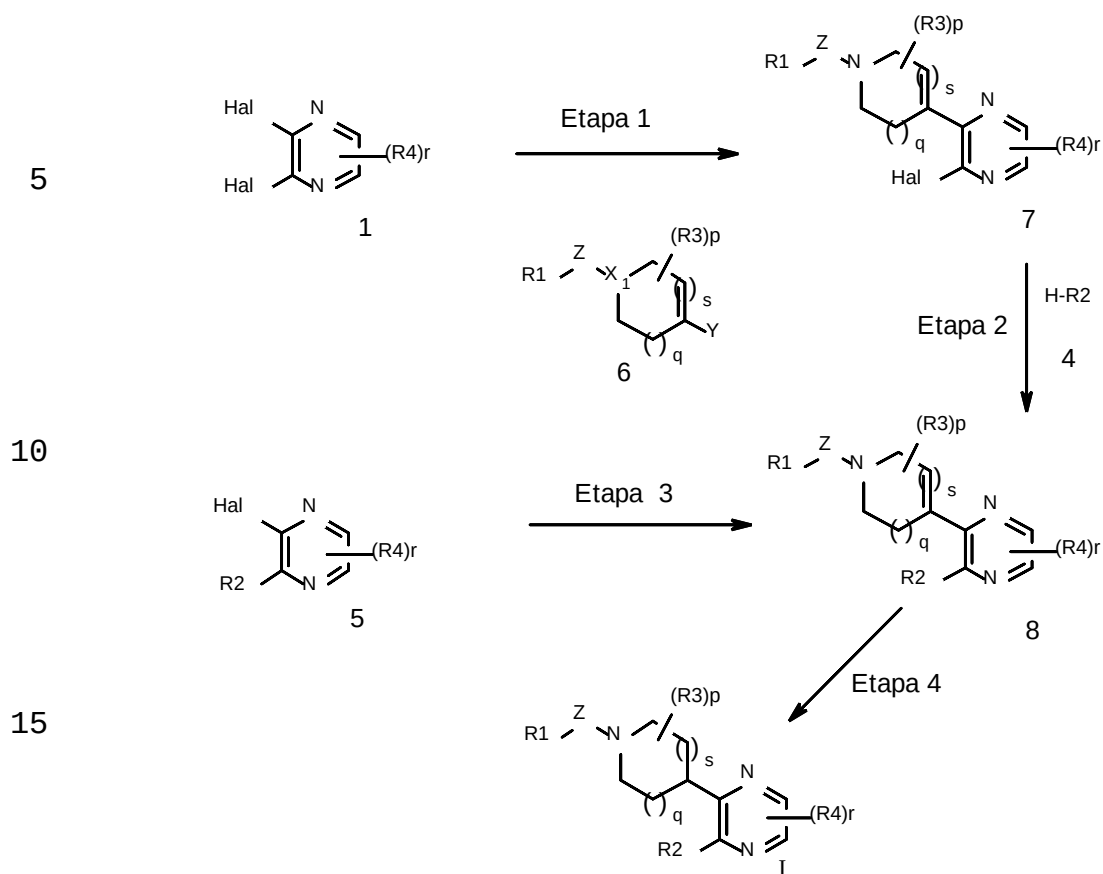
El experto en la técnica reconocerá que las etapas en el esquema A pueden variarse para proporcionar compuestos de fórmula I. En particular, el orden de etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se sintetiza, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. Son posibles otras variaciones y los expertos en la técnica las entienden con facilidad.

20

25

30

Esquema B



El esquema B representa la formación de compuestos donde X_2 es N.

En el esquema B, etapa 1, un compuesto adecuado de fórmula 1, tal como se describe anteriormente, se pone en contacto con un compuesto adecuado de la fórmula 6 para dar un compuesto de fórmula 7. Un compuesto adecuado de la fórmula 6 es uno donde R_1 , Z , R_3 , p , s y q son tal como se desea en el compuesto final de la fórmula I o da lugar a R_1 , Z , y R_3 según se desea en el compuesto final de la fórmula I y Y un ácido borónico o éster borónico. También se entiende que el grupo representado como R_1 -Z- puede reemplazarse por un grupo protector adecuado, tal

como un metilo, bencilo, t-BOC o Cbz, la eliminación posterior del grupo protector y la instalación de R₁-Z- según se desea en el producto final de la fórmula I.

5 Dichas reacciones se conocen generalmente como una reacción de Suzuki y se conocen bien en la técnica. Mientras se describe una reacción de Suzuki en el esquema B se entiende que pueden utilizarse otras reacciones de acoplamiento que forman enlaces carbono-carbono con compuestos de la fórmula 6 que tienen Y diferente a ésteres o ácidos borónicos para
10 producir compuestos de fórmula I.

En el esquema B, etapa 2, un compuesto de fórmula 7 se pone en contacto con un compuesto adecuado de la fórmula 4 para dar un compuesto de fórmula 8. Un compuesto adecuado de la fórmula 4 y las condiciones de reacción generales se
15 describen anteriormente en el esquema A, etapa 2.

Como alternativa, el esquema B, etapa 3, describe la reacción de Suzuki con un compuesto adecuado de la fórmula 6 y un compuesto adecuado de la fórmula 5 tal como se describió anteriormente para dar un compuesto de fórmula 8.

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

El experto en la técnica reconocerá que las etapas en el esquema B pueden variarse para proporcionar compuestos de fórmula I. En particular, el orden de etapas requeridas para

producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se sintetiza, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos.

También se entiende que algunos compuestos de fórmula I pueden elaborarse hasta otros compuestos de fórmula I, en unas etapas adicionales que no se muestran. Los compuestos de fórmula I pueden elaborarse en una variedad de formas. Dichas reacciones incluyen hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, amidaciones y similares. Asimismo, en una etapa opcional, que no se muestra en los esquemas anteriores, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos bien conocidos y apreciados en la técnica.

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y no limitantes y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Para muchos compuestos de los siguientes ejemplos se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón en un campo más bajo respecto al tetrametilsilano utilizando las abreviaturas convencionales para designar los picos principales, incluidas s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete), m (multiplete) y a (ancho). Otras abreviaturas tienen su significado usual a menos que se indique lo contrario. Los espectros de masas, a menos que se indique lo contrario, se registraron mediante el uso de ionización de electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica.

Los siguientes ejemplos se llevaron a cabo en recipientes apropiados y normalmente se agitaron. Donde se indique, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purificaron mediante HPLC. Donde se indique, los productos de las preparaciones y ejemplos se purificaron mediante HPLC.

Método A por HPLC: Bomba: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; Software: LCSolution. Se utilizó una columna Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, DI 30 x 100 mm y se eluyó con gradientes de ACN (que contenían un 0.035% de TFA) y agua (que contenía un 0.005% de TFA). A menos que se indique lo contrario se utilizó un gradiente de ACN desde un 10% hasta un 100%.

Método B por HPLC: Bomba: Waters 2525 o 2545; MS: ZQ; Software: MassLynx. Se utilizó una columna Xbridge™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm y se eluyó con gradientes de ACN (que contienen TFA al 0.035%) y agua (que contiene TFA al 0.005%).

Después del aislamiento por cromatografía, se elimina el disolvente y se obtiene el producto evaporando las fracciones que contenían el producto (por ejemplo, GeneVac™), evaporadores rotatorios, matraz evacuado, liofilización, etc.

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

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

Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (175 μ L, 1.377 mmol) en THF (4.59 mL) a -78°C se trató con n-BuLi (2.6 M, 741 μ L, 1.928 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A esto se agregó 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0.918 mmol) en una porción. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de gel de sílice utilizando EtOAc al 10% en hexanos proporcionó 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (287.9 mg, 92%) como un aceite de color amarillo. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 364.20.

Una solución de 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (287.9 mg, 0.843 mmol) en dioxano (2.41 mL) se trató con HCl (2.11 mL, 8.43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se filtró mediante succión para proporcionar (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona como su sal HCl (146 mg, 62.3%) como un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 242.20.

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

A una solución de 2,4-difluorofenol (10 g, 77 mmol), PPh_3 (30.2 g, 115 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (30.9 g, 154 mmol) en THF (400 mL) se agregó DEAD (18.3 mL, 115 mmol) a 0°C por goteo. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se dejó en agitación a 40°C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con

EtOAc (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc a 80:1, proporcionó 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite (20 g, 83%).

Una solución de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 63.8 mmol) en HCl/EtOAc a 4:1 (250 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título, como su sal de HCl, como un sólido de color blanco (15.4 g, 97 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.95 (d a, 2H).

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

Una solución de 3,4-difluorobenzonitrilo (28 g, 201 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40.5 g, 201 mmol) en THF (500 mL) se trató con hidruro de sodio (4 g, 100 mmol) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo con EtOAc, y el producto en bruto purificado mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice proporcionó 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 39%).

Una solución de 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (42 g, 131 mmol) se disolvió en HCl/EtOAc a 4:1 (100 mL) se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como su sal de HCl (12 g, 36%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.86 (m,

1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 220.7.

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

5 A una solución a 0 °C de 4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.28 g, 3.93 mmol) en MeOH (15.7 mL) se agregó NaBH₄ (0.372 g, 9.84 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con
10 NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con H₂O y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y proporcionó 4-((2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido higroscópico de color blanco.

15 A una solución a -78 °C de 4-((2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.611 mmol) en DCM (3.055 mL) se agregó DAST (242 µL, 1.833 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, posteriormente se inactivó con MeOH. La cromatografía
20 ultrarrápida de gel de sílice utilizando un gradiente del 0% al 100% de EtOAc en hexanos proporcionó 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

A una solución de racémica de 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (148 mg, 0.449 mmol) en dioxano (1.50 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano, 337 µL, 1.348 mmol). La mezcla se calentó a
25 45 °C durante 16 h y se concentró al vacío para proporcionar

el compuesto del título como su sal de HCl (109 mg, 91%) como un sólido de color blanco.

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

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

10 Se disolvió 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2.8 g, 8.50 mmol) en EtOAc (20 mL) y se agregó HCl (4 M en EtOAc, 21 mL). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título como su sal de HCl (2.1 g, 93%). ESI-
15 MS m/z [M+H]⁺ 229.9.

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

20 Se sometió a 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

a separación quiral SFC para proporcionar 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. La sal de HCl del compuesto del título se preparó de forma similar a la Preparación 5, utilizando 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina-1-carboxilato (S)-de
25 terc-butilo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 229.9.

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

Una mezcla de 2-fluorobencenotiol (0.764 mL, 7.15 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(1.816 g, 6.5 mmol), y K₂CO₃ (1.348 g, 9.75 mmol) en ACN (16.25 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se
5 filtraron y concentraron bajo presión reducida lo que proporcionó 4-((2-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1.98 g, 98%), que se utilizó más adelante sin purificación.

Una solución de 4-((2-fluorofenil)tio)piperidina-1-
10 carboxilato de terc-butilo (1.98 g, 6.36 mmol) en THF (54.5 mL) y MeOH (18.2 mL) a 0 °C se trató con una solución fría de Oxone® (9.77 g, 15.9 mmol) en agua (54.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, calentándose gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua
15 y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y posteriormente NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc
20 del 10% al 50% con trietilamina al 0.1% en heptanos lo que proporcionó 4-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro (1.31 g, 60%).

Se trató una solución de 4-((2-
25 fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.31 g, 3.82 mmol) en dioxano (12.7 mL) a temperatura ambiente con HCl 4M en dioxano (9.55 mL, 38.2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

El sólido resultante de color blanco se trituro con hexanos, se filtró, se recogió y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título, como su sal de HCl, como un sólido de color blanco (815.1 mg, 76%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.95.

Preparación 8 4-((2-fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl)piperidina

Una mezcla de 2,4-difluorobencenotiol (0.810 mL, 7.15 mmol), 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidina-1-carboxylate de
10
tert-butyl (1.816 g, 6.5 mmol), y K₂CO₃ (1.348 g, 9.75 mmol) en ACN (16.25 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((2,4-
15
difluorophenyl)thio)piperidina-1-carboxylate de tert-butyl (2.141 g) como un aceite de color amarillo, que se utilizó más adelante sin purificación.

Se trató a una solución de 4-((2,4-difluorophenyl)thio)piperidina-1-carboxylate de
20
tert-butyl (2.141 g, 6.50 mmol) en THF/MeOH (3:1, 74 mL) a 0 °C con una solución fría de Oxone® (9.99 g, 16.25 mmol) en agua (56 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche, calentándose gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc.
25
Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y posteriormente NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc del 10% al 40% con

triethylamina al 0.1% en heptanos proporcionando 4-((2,4-difluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.32 g, 56%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 383.80.

5 A una suspensión de 4-((2,4-difluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.138 mmol) en MeOH (461 µL) se agregó metóxido de sodio (25.6 µL, 0.138 mmol, 5.4 M en MeOH) por goteo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 45 °C durante 20 min
10 y se concentró al vacío. La desprotección de Boc se llevó a cabo mediante la adición de HCl (138 µL, 0.553 mmol, 4 M en dioxano) a la mezcla de reacción en bruto en 300 µL de dioxano. Se agitó a 50 °C durante 24 h seguido de concentración al vacío para proporcionar el compuesto del título como su sal de HCl
15 (57 mg) como un sólido de color blanco (mezcla regioisomérica 10:1). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 274.00.

Preparación 9 4-((3-fluorofenil)sulfonil)piperidina

Se agitó una mezcla de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 3.58 mmol), K₂CO₃ (0.742
20 g, 5.37 mmol), y 3-fluorobencenotiol (0.363 mL, 4.30 mmol) en ACN (7.5 mL) a 23 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h, se enfrió a 23 °C y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se lavó
25 con EtOAc y se secó al vacío, lo que proporcionó 4-((3-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.115 g, 100 %) como un aceite de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 255.9.

Se agitó una mezcla de alúmina básica (3.0 g, 29.4 mmol) en agua (0.6 mL) a 23 °C durante 5 min. Después, se agregó ACN (12 mL) seguido de una solución de 4-((3-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.115 g, 3.58 mmol) en CHCl₃ (8 mL). Después, se agregó Oxone® (6.60 g, 10.74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se filtró, se lavó con CHCl₃ y el filtrado se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se lavó con CHCl₃ y se secó al vacío. El residuo en bruto se disolvió en tolueno (5 mL) y se purificó mediante cromatografía de media presión utilizando un gradiente de EtOAc del 10% al 100% con trietilamina al 0.1% en heptano en una columna de gel de sílice de 80 g (Single Step™) lo que proporcionó 4-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.769 g, 62.5%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 365.9.

A una solución de 4-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (756 mg, 2.201 mmol) en dioxano (5.0 mL) se le agregó HCl (4 M en dioxano, 5.50 mL, 22.01 mmol) a 23 °C. La reacción se agitó a 23 °C durante 21 h para proporcionar una suspensión de color blanco. El sólido resultante se filtró, se lavó con dioxano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como su sal de HCl (582.6 mg, 95%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.9.

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

El compuesto del título como su sal de HCl se preparó de una manera similar a la Preparación 9, con la excepción de que

se usó cloroformo adicional en lugar de ACN en la segunda etapa.

ESI-MS m/z [M+H]⁺ 255.9.

Preparación 10 4-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina

Se agitó una mezcla de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.42 g, 5.08 mmol), 4-fluorobencenotiol (0.663 mL, 6.10 mmol) y K₂CO₃ (1.054 g, 7.62 mmol) en ACN (12.71 mL) a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró mediante succión y se eliminó el disolvente, lo que proporcionó 4-((4-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 95%) como un sólido de color blanco.

Se trató una solución de 4-((4-fluorofenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g) en agua (16.06 mL) y MeOH (16.06 mL) con Oxone® (5.92 g, 9.63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 h. La solución se filtró mediante succión y se eliminó el disolvente, lo que proporcionó 4-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 4.66 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

Se trató una solución de 4-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (32.7 mg, 0.095 mmol) en dioxano (238 µL) a temperatura ambiente con HCl (4 M en dioxano, 190 µL, 0.762 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h. Se eliminó el solvente para proporcionar el compuesto del título como su sal de HCl (25 mg, 94%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.95.

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

Se calentó una mezcla de piperazina (26.5 g, 308 mmol) en THF (350 mL) hasta 70 °C y se agregó 1-(clorometil)-2,4-difluorobenceno (5 g, 30.8 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante la noche. El sólido (piperazina) se retiró por
5 filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6 g, 92%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 213.04.

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

10 Se trató una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.496 g, 12.03 mmol) en THF (33.4 mL) a temperatura ambiente con 2-fluoro-4-metoxifenol (1.181 mL, 10.03 mmol) y trifenilfosfina (3.16 g, 12.03 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DEAD (40 % p
15 en tolueno, 5.95 mL, 15.04 mmol) por goteo mediante una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 5 h, posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía ultrarrápida de gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc en hexanos del 10% al 100% proporcionó 4-
20 (2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.78 g, 85%) como un aceite de color amarillo claro. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 348.2.

Se trató una solución de 4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.78 g,
25 8.54 mmol) en dioxano (21.36 mL) con HCl (4 M en dioxano, 21.36 mL, 85 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La cromatografía ultrarrápida de gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH en DCM del 5% al 30% proporcionó el compuesto del título como

su sal de HCl (1.7 g, 76%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 226.20.

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

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de
5 terc-butilo (250 mg, 1.242 mmol) en THF (4.14 mL) se le agregó
4-cloro-2-fluorofenol (0.15 mL, 1.366 mmol) y trifenilfosfina
(391 mg, 1.491 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió
DEAD (0.81 mL, 2.050 mmol) (40% en peso en tolueno) por goteo.
La mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. El material se
10 concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en
columna (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar 4-(4-cloro-2-
fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg,
65%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 330.1.

A una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-
15 carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0.819 mmol) en dioxano
(2.73 mL) se le añadió HCl (4N en dioxano, 1.0 mL, 4.09 mmol).
La mezcla se agitó a 40 °C durante 1.5 h y después se concentró
para dar la sal de HCl del compuesto del título (200 mg, 92%)
como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 230.1.

20 Preparación 14 5-cloro-6-(ciclopropilamino)pirazin-2,3-
dicarbonitrilo

A una solución de 5,6-dicloropirazin-2,3-dicarbonitrilo
(10.48 g, 52.7 mmol) en THF (263 mL) a 0 °C se le añadió
ciclopropanamida (4.06 mL, 57.9 mmol). Se dejó calentar la
25 mezcla de reacción resultante de color amarillo brillante
lentamente hasta 23 °C y se agitó durante la noche. La mezcla
de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (3 x
250 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre
MgSO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 10-100%) para dar el compuesto del título (5.9 g, 51.0%) como un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 220.0.

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

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 14 usando isopropilamina en lugar de ciclopropilamina. El material en bruto se purificó mediante
10 cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 10-100%) para dar el compuesto del título (rendimiento del 72%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 222.0.

Preparación 16 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo

Se calentó una solución de 6-bromo-5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (3 g, 12.87 mmol) y POCl₃ (40 mL) a
15 reflujo durante 3 h y posteriormente se inactivó con hielo. La mezcla se extrajo con DCM y se combinaron las capas orgánicas, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc en heptano al 0-100%) para dar el compuesto
20 del título (2.0 g, 75%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 208.0.

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

Se agitó una solución de 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo (5.75 g, 27.8 mmol) y propan-2-amina (11.83 mL, 139
25 mmol) en dioxano (185 mL) a 23 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y salmuera, después se extrajo con EtOAc (1 x 100 mL) y DCM (2 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se retiró el

disolvente para dar el compuesto del título en bruto (5.79 g, 91%) como un sólido de color pardo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 230.9.

Preparación 18 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 17 usando ciclopropanamina en lugar de isopropanamina. La eliminación del disolvente dio el compuesto del título en bruto (rendimiento del 88%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 228.1.

10 Preparación 19 ácido 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico

A un matraz RB de 50 mL con una barra de agitación se le añadió 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (2.0 g, 8.71 mmol) en dioxano (50 mL) e hidróxido de sodio 1N (43.5 mL, 43.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó
15 a 23 °C durante 2 h y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo. El material en bruto se trituró con acetonitrilo (100 mL) y se añadió HCl concentrado para ajustar el pH = 3. El precipitado de color blanco resultante se recogió
20 mediante filtración como el compuesto del título (2.2 g, 100%).
1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 2.51 (dt, J=3.54, 1.89 Hz, 3 H), 4.30 (dt, J=8.05, 6.47 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 216.5.

25 Preparación 20 6-cloro-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida

Se combinaron ácido 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico (1.3 g, 6.03 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0.541 g, 6.63 mmol), HATU (2.292 g, 6.03 mmol) y DIPEA (4.21

mL, 24.11 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 23 °C durante 2 h, se inactivó con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Se separaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 30%) proporcionó el compuesto del título (0.9 g, 61.5%); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.4.

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

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 20 usando clorhidrato de metilamina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 30%) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 64%) como un sólido de color amarillo claro. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 229.5

Preparación 22 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo

A una solución de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (530 mg, 2.308 mmol) en MeOH (11.5 mL) se le añadió NH₄OH (21.0 mL, 178 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de retirar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 50%) para dar 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxamida (326.5 mg, 66%) como un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 215.0.

Se trató una solución de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxamida (326 mg, 1.519 mmol) y TEA (1.69 mL, 12.15 mmol) en DCM (7.59 mL) con anhídrido trifluoroacético (0.858 mL, 6.07 mmol) por goteo mediante una jeringa a 23 °C y la mezcla de reacción resultante de color naranja se agitó durante 3 h. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 5-25%) para dar el compuesto del título (300 mg, 100%) como un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 197.0.

Preparación 23 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 22 usando 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 5-50%) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 85%) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 195.1.

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

Se calentó una mezcla de 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1.932 mmol), carbonato de cesio (1259 mg, 3.86 mmol) y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (386 mg, 1.546 mmol) en dioxano (20 mL) a 120 °C durante 1 h. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en

hexano al 10-50%) para dar 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (451.4 mg, 60.9 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 384.0.

5 A una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (451.4 mg, 1.176 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió una solución de NaOH 1N (3.53 mL, 3.53 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se eliminó el MeOH al vacío, después se acidificó la solución con HCl 1N a pH=3. La mezcla
10 se extrajo con EtOAc (10 mL x 3), y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar ácido 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxílico en bruto (600 mg), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 370.0.

15 Se agitó una solución de ácido 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxílico (600 mg, 1.62 mmol), clorhidrato de dimetilamina (265 mg, 3.25 mmol), HATU (926 mg, 2.43 mmol) y DIPEA (1.134 mL, 6.49 mmol) en DMF (10.0 mL) en atmósfera de nitrógeno a 23 °C durante 2 h. El
20 disolvente se retiró al vacío, después se disolvió el residuo en DCM, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (700 mg), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 397.0.

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

Se calentó una mezcla de 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2.415 mmol), clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (680 mg, 2.72 mmol) y TEA (1.010 mL,

7.25 mmol) en DCM (20 mL) a 120 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar el 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo en bruto (950 mg, 102%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 383.8.

Se calentó una mezcla de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (800 mg, 2.085 mmol) y NH₄OH (20 mL, 154 mmol) en MeOH (20 mL) a 90 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar la 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida en bruto (650 mg, 85%).

A una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (250 mg, 0.678 mmol) y TEA (0.425 mL, 3.05 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFAA (0.192 mL, 1.356 mmol) por goteo a 0 °C. Después se dejó calentar la solución de reacción a 23 °C durante 2h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró al vacío hasta el compuesto del título en bruto (220 mg, 93%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 350.8.

Preparación 26 6-cloro-5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 25 usando 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato y clorhidrato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina como sustratos de la reacción. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 20%) para dar el

compuesto del título (rendimiento del 66.7%) como un aceite de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 368.8.

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

5 carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 25 usando 5,6-dicloropirazin-2-carboxilato y clorhidrato de 4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina como sustratos de la
10 reacción para dar 6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo como su base libre (rendimiento del 30% a lo largo de 3 etapas).

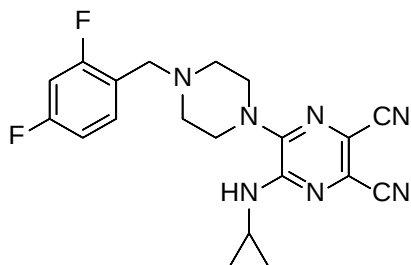
Preparación 28 y 29 (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-
15 carbonitrilo y (R)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo

Se separó 6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-
20 carbonitrilo racémico (240 mg, 0.654 mmol) de la etapa anterior mediante separación SFC quiral para dar (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (120 mg, 50.0%) y (R)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-
25 carbonitrilo (100 mg, 41.7%).

Preparación 30 3,6-dicloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo

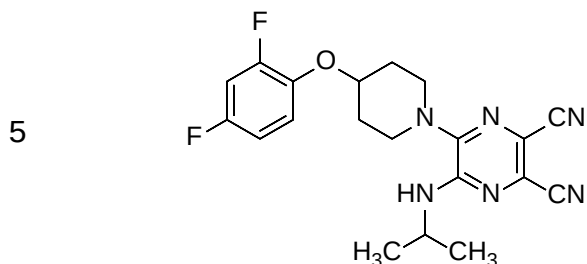
A una solución de 3,5,6-tricloropirazin-2-carbonitrilo (5 g, 23.99 mmol) en dioxano (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió propan-2-amina (4.09 mL, 48.0 mmol). La solución de reacción se agitó a 23 °C durante 4 h, después se inactivó con salmuera (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 5-30%) para dar el compuesto del título (5 g, 90%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.83 Hz, 6 H) 4.22 (dt, J=8.05, 6.47 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=7.81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 231.0.

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



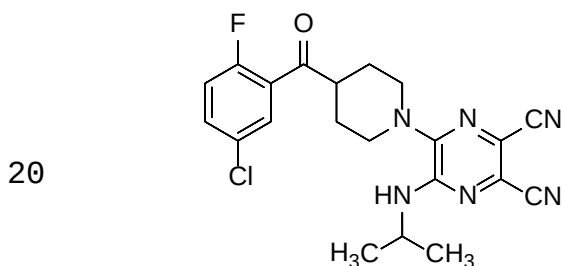
Se agitó una solución de clorhidrato de 1-(2,4-difluorobencil)piperazina (400 mg, 1.608 mmol), 5-cloro-6-(ciclopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo (353 mg, 1.608 mmol) y DIPEA (702 µL, 4.02 mmol) en DCM (16.1 mL) a 23 °C durante 4h. Después de haber retirado el disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH en DCM al 0-10%) para dar el compuesto del título (456 mg, 71.7%) como un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 396.0.

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



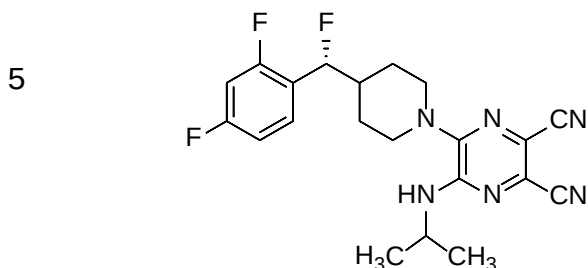
El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 1 usando clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. El disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto (rendimiento del 99%), que se usó sin purificación adicional.

15 Ejemplo 3: 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 1 usando clorhidrato de (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanona y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 427.0.

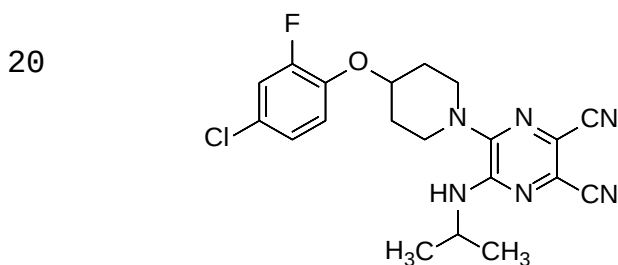
Ejemplo 4 (R)-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar a la preparación 1 usando clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 5-cloro-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo como sustratos de la reacción. La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título en bruto (rendimiento del 96%) como un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la etapa

15 siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 415.0

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

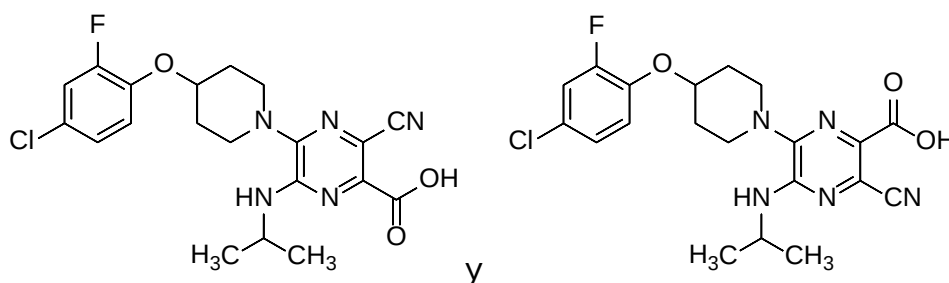


25 A una solución de 5,6-dicloropirazin-2,3-dicarbonitrilo (150 mg, 0.754 mmol) en DCM (7.5 mL) a 0 °C se le añadió lentamente propan-2-amina (64.8 µL, 0.754 mmol), seguido de DIPEA (395 µL, 2.261 mmol). La solución de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se agregó clorhidrato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidina (281 mg, 1.055 mmol).

30

La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2h y después se calentó a 23 °C durante 2h. Después de haber retirado el disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna(EtOAc en heptanos al 0-
5 60%) para dar la base libre del compuesto del título (212 mg, 67.8%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 1.83 (dtd, J=12.63, 8.45, 8.45, 3.66 Hz, 2 H), 2.05 (ddd, J=9.64, 6.71, 3.66 Hz, 2 H), 3.23 (ddd, J=12.94, 9.03, 3.42 Hz, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H),
10 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 4.70 (dt, J=7.81, 3.91 Hz, 1 H), 7.22 (dq, J=8.85, 1.44 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H), 8.10 - 8.10 (m, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 414.85.

Ejemplo 6 ácido 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6- (isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y
15 ácido 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico

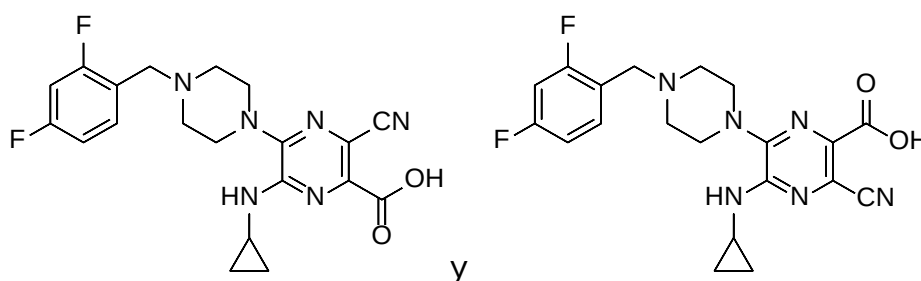


A una solución de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo (150 mg, 0.362 mmol) en MeOH (1.0 mL) y dioxano (2.0 mL) se le añadió una solución 2N de KOH (0.362 mL, 0.723 mmol). La solución de
25 reacción se agitó a 23 °C durante 4 h. Después se añadieron 3.0 mL de solución de HCl 1N para ajustar el pH=1-2. Se continuó la agitación durante 2 h. Después de retirar la mezcla de disolvente al vacío, el producto en bruto se purificó mediante
30

cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 10-60%) para dar una mezcla de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo y 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (148 mg, 91%) como un aceite de color amarillo. $[M+H]^+$ 447.9.

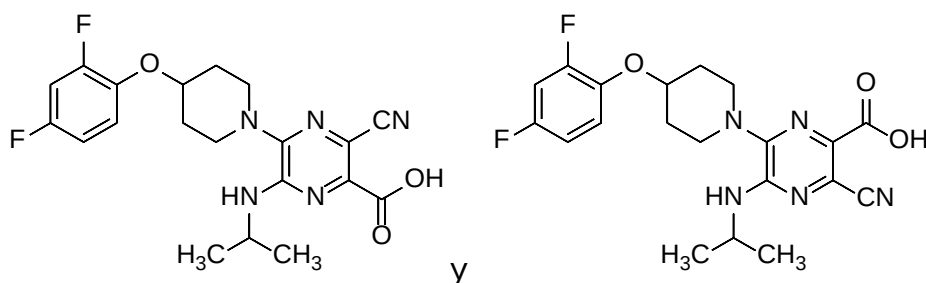
A una solución de la mezcla de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo y 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (132 mg, 0.295 mmol) en dioxano (2.0 mL) se le añadió una solución 2N de KOH (184 μ L, 0.368 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2h. Después se usó una solución de HCl 1N para ajustar el pH = 3-4. Después de retirar la mezcla de disolvente al vacío, la mezcla de los compuestos del título dada (154 mg, 83% en peso del producto deseado) se secó a alto vacío durante 5 h y se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 433.9.

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



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 6 usando 5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazin-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla en bruto de dos regioisómeros, que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 415.0.

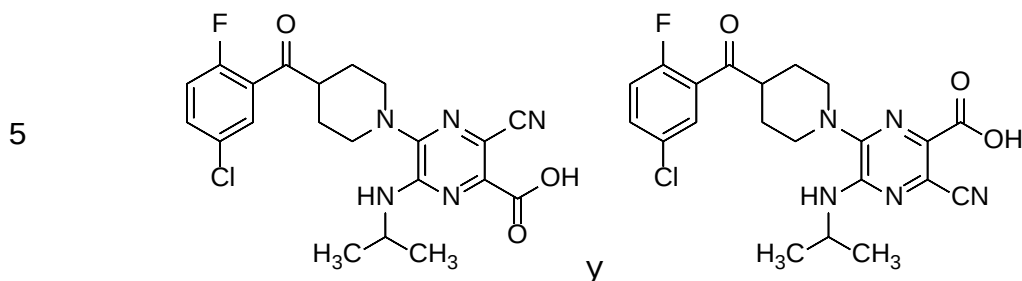
Ejemplo 8 ácido 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico



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

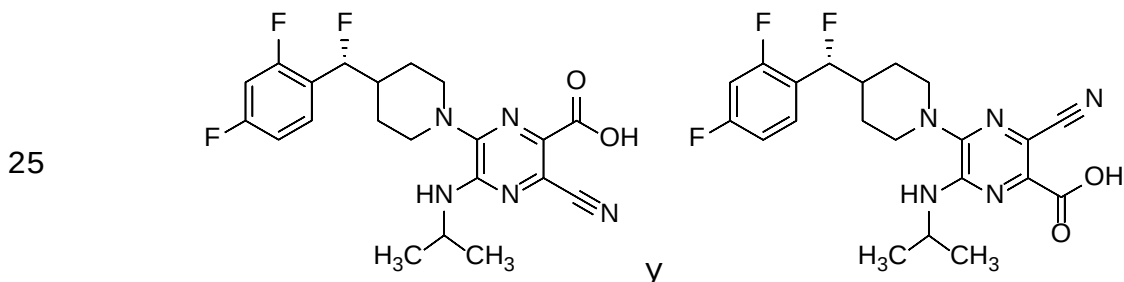
Ejemplo 9 ácido 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido

6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 6 usando 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla en bruto de dos regioisómeros, que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 446.0.

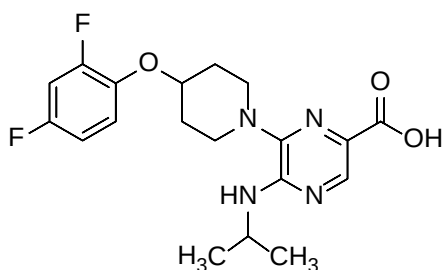
Ejemplo 10: Ácido (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido (R)-3-ciano-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 6 usando (R)-5-(4-((2,4-

difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo en lugar de 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2,3-dicarbonitrilo. El compuesto del
5 título se obtuvo en forma de una mezcla en bruto (1:1) de dos regioisómeros (rendimiento del 83%), que se usaron directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

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

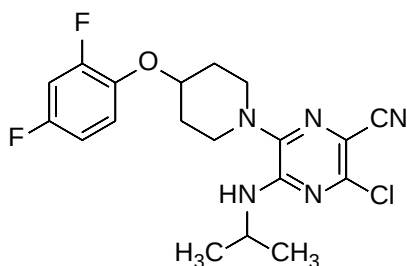


15 A una solución en agitación de 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1.306 mmol) y 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (418 mg, 1.959 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió TEA (0.55 mL, 3.92 mmol) por goteo. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 5 h.
20 La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.0.

25 A una solución de 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxilato de metilo (350 mg, 0.861 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió solución 2N de NaOH (20 mL). La solución resultante se agitó a 23 °C durante 12 h. La solución de reacción se concentró al vacío y después se
30

vertió en agua (10 mL), se acidificó con HCl 2N para ajustar el pH=3 y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en
5 bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en hexanos al 10-70%) dio el compuesto del título (280 mg, 83 %) como un aceite de color amarillo. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 393.0.

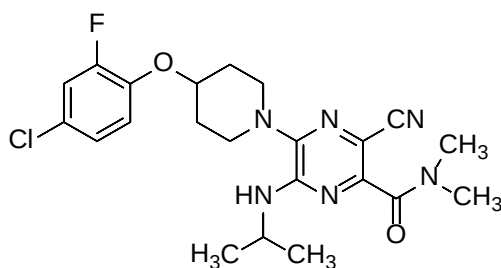
Ejemplo 12 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-
10 il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo



Se calentó una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4.31 g, 6.92 mmol), diacetoxipaladio (0.777 g, 3.46 mmol), Cs₂CO₃ (16.92 g, 51.9 mmol), clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (6.48 g, 26.0 mmol) y 3,6-
20 dicloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo (4 g, 17.31 mmol) en tolueno (10 mL) en un microondas a 100 °C durante 30 min. La reacción se duplicó con cantidades idénticas en las mismas condiciones a lo largo de 8 lotes. Se combinaron los lotes, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía
25 ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 10-30%), seguido de purificación SFC, para dar el compuesto del título (900 mg, 13%) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 1.62 - 1.83 (m, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 2 H), 3.45 - 3.62, (m, 2 H), 3.98 (ddd, J=13.30, 6.47,

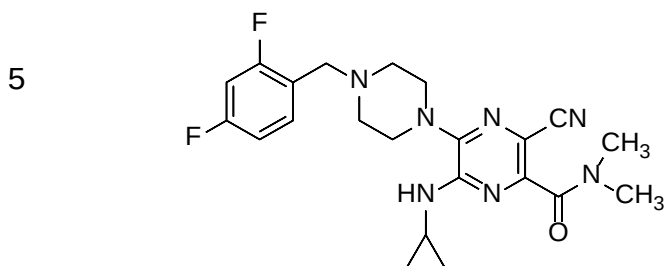
3.66 Hz, 2 H), 4.17 (dd, J=14.16, 6.35 Hz, 1 H), 4.60 (dt, J=7.81, 3.91 Hz, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 2 H), 7.47 (d, J=7.81 Hz, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 408.4.

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



A una solución de una mezcla de ácido 5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y de ácido 6-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico (50 mg, 0.096 mmol en DMF (0.96 mL) se le añadió HATU (36.4 mg, 0.096 mmol) y DIPEA (50.1 µL, 0.287 mmol) a 23 °C. Después de agitar la solución de reacción durante 10 min, se añadió dimetilamina (96 µL, 0.191 mmol). Después se agitó la solución resultante a 23 °C durante 2 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando el método A, seguido de una purificación SFC, para dar la base libre del compuesto del título (5.4 mg, 12%) como una película sólida de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.28 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.12 - 3.19 (m, 2 H), 3.14 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.30 (spt, J=6.59 Hz, 1 H), 4.59 (tt, J=7.38, 3.60 Hz, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 460.9.

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



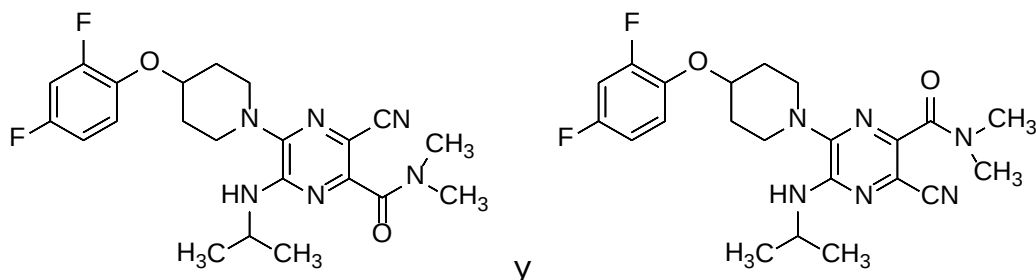
10 El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 3-ciano-6-(ciclopropilamino)-5-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxílico y ácido 3-ciano-5-(ciclopropilamino)-6-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxílico como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

15 título se obtuvo en forma de su base libre como un sólido de color blanco (rendimiento del 11%). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.61 - 0.69 (m, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 2 H), 2.81 (tt, J=7.20, 3.78 Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.12 - 3.29 (m, 2 H), 3.15 (s, 3H), 3.36 - 4.00 (m, 6 H), 4.49 (s, 2 H), 7.09 - 7.28

20 (m, 2 H), 7.67 (td, J=8.54, 6.35 Hz, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 442.0.

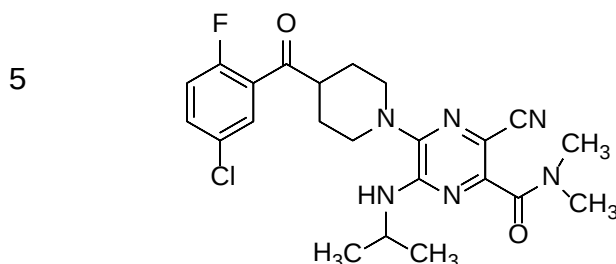
Ejemplo 15 y 16 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida

25 y 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico como sustratos. El material en bruto se purificó mediante HPLC usando el método A, seguido de separación SFC, para dar 3-ciano-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (rendimiento del 14.5%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) ppm 1.23 - 1.30 (m, 6 H) 1.86 - 2.00 (m, 3 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.98 - 3.17 (m, 7 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 4.21 - 4.34 (m, 1 H) 4.50 (td, J=7.44, 3.66 Hz, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 445.0; y 3-ciano-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (rendimiento del 2.0%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.27 (d, J=6.83 Hz, 6 H), 1.83 - 2.00 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 2 H), 3.02 - 3.18 (m, 6 H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.49 - 3.70 (m, 2 H), 4.25 (t, J=6.35 Hz, 1 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 6.77 - 6.93 (m, 1 H), 6.98 (ddd, J=11.35, 8.42, 3.17 Hz, 1 H,) 7.17 (td, J=9.28, 5.37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 445.4.

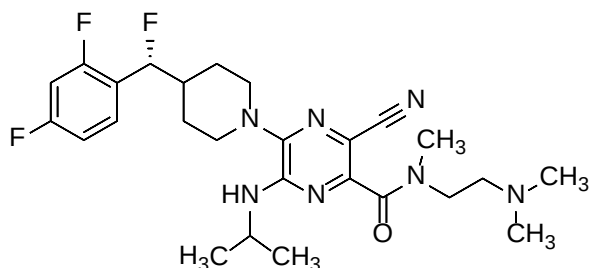
Ejemplo 17 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 13 usando una mezcla de ácido 5-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-3-ciano-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-3-ciano-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico como sustratos. El
15 compuesto del título se purificó mediante HPLC usando el método B para dar su sal de TFA (rendimiento del 44%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) ppm 1.22 - 1.29 (m, 6 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.89 - 2.97 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.09 - 3.15 (m, 3 H) 3.33 - 3.41
20 (m, 1 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 4.28 (t, J=6.35 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=10.25, 8.79 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 473.0.

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

25



5

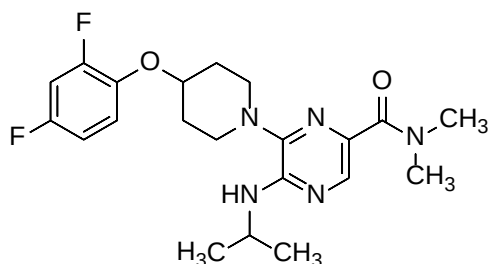
El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 13 usando una mezcla del compuesto ácido (R)-3-ciano-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico y ácido (R)-3-ciano-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico (1:1), y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina como sustratos de la reacción. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con DCM:MeOH de 50:1 a 15:1, seguido de purificación SFC, proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 17%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (d, J=5.2 Hz, 6 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 3.57 (s a, 8 H), 4.48 (s, 2 H), 4.66 (quin, J=6.59 Hz, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (td, J=8.54, 6.35 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 518.1.

10

15

20

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

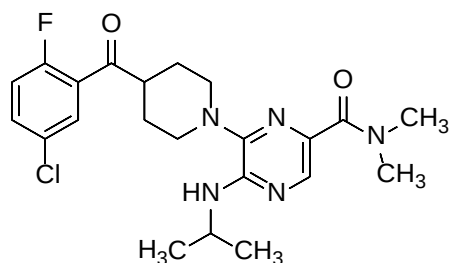


25

30

Se calentó una mezcla de 6-cloro-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (50 mg, 0.206 mmol), DIPEA (0.144 ml, 0.824 mmol) y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina (103 mg, 0.412 mmol) en dioxano (2.0 mL) a 180 °C en el microondas durante 4 h. La mezcla se purificó mediante HPLC usando el método A para dar el compuesto del título en forma de su sal de TFA (10 mg, 12%) como una película de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 1.77 - 1.97 (m, 2 H,) 2.07 (s a, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 3.15 (d, J=19.53 Hz, 2 H), 3.38 (m, 6 H), 4.22 (dd, J=14.40, 6.59 Hz, 1 H), 4.54 (dt, J=7.93, 4.09 Hz, 1H), 6.11 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 6.93 - 7.08 (m, 1 H), 7.21 - 7.43 (m, 2 H), 8.01 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 420.4.

Ejemplo 20 6-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida

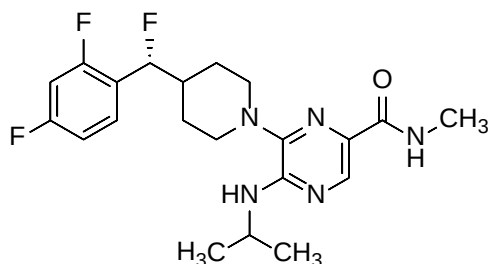


Se preparó 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida y se purificó de un modo similar al ejemplo 19 usando (5-cloro-2-fluorofenil)(piperidin-4-il)metanol en lugar de clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina. La purificación mediante HPLC usando el método A proporcionó 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida en forma de

su sal de TFA (47 mg, 85%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.09 - 1.29 (m, 6 H) 1.36 (d, J=12.69 Hz, 1 H) 1.48 - 1.72 (m, 2 H) 1.81 (d, J=12.20 Hz, 1 H), 2.53 - 2.55 (m, 2 H,) 2.94 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 3.31 - 3.48 (m, 2 H) 4.19 (dd, J=14.40, 6.59 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=6.35 Hz, 1 H) 5.98 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.15- 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.42 (m, 1 H) 7.48 (dd, J=6.10, 2.69 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H).; ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450.3.

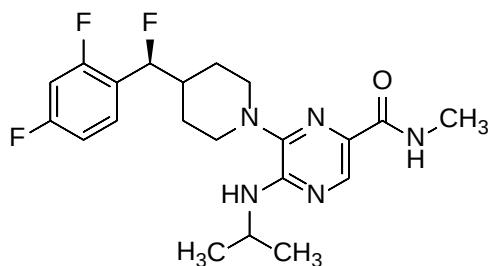
A una solución de 6-(4-((5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (42 mg, 0.093 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (99 mg, 0.233 mmol). La solución de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC usando el método A dos veces para dar el compuesto del título en forma de su sal de TFA (0.5 mg, 1.0%) en forma de una película transparente. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.29 (m, 6 H), 1.93 (m, 2 H,) 2.02 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 3.33-3.34 (m, 6 H), 4.33 (m, 1 H), 4.61 (m, 1H), 7.26 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 8.07 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450.3.

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



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 19 usando clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 6-cloro-5-(isopropilamino)-N-metilpirazin-2-carboxamida como sustratos de la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de TFA (rendimiento del 11%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.35 Hz, 6 H), 1.34 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 1.49 - 1.78 (m, 2 H), 1.93 (d, J=12.20 Hz, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 2.60 - 2.76 (m, 2 H), 2.77 (d, J=4.88 Hz, 3 H), 3.22 - 3.55 (m, 2 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 5.45 - 5.68 (m, 1 H), 6.13 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=8.30 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=10.01 Hz, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.94 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422.2.

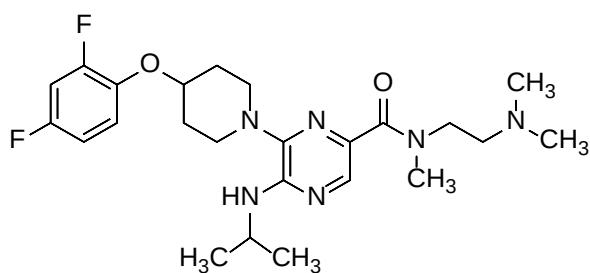
Ejemplo 22 (S)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 19 usando clorhidrato de (S)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina y 6-cloro-5-(isopropilamino)-N-metilpirazin-2-carboxamida como sustratos de la reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de TFA (rendimiento del 14%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.20 (d, J=6.35 Hz, 6

H), 1.34 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.49 - 1.78 (m, 2 H), 1.93 (d, J=13.18 Hz, 1 H), 2.09 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 2.57 - 2.66 (m, 2 H), 2.76-2.77 (d, J=4.9 Hz, 3H), 3.42-3.45 (m, 2 H), 4.19 - 4.26 (m, 1 H), 5.42 - 5.69 (m, 1 H), 6.12 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.11 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.94 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422.2.

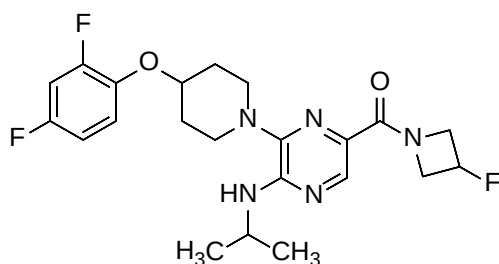
Ejemplo 23 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N-(2-(dimetilamino)-etil)-5-(isopropilamino)-N-metilpirazin-2-carboxamida



A una solución de ácido 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carboxílico (65 mg, 0.166 mmol), N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diamina (16.93 mg, 0.166 mmol) y HATU (126 mg, 0.331 mmol) en THF (5 mL) se le añadió DIPEA (0.02 mL, 0.13 mmol). La solución resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 2:1, dio el compuesto del título (70 mg, 89%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (d, J=5.2 Hz, 6 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 3.57 (s a, 8 H), 4.48 (s, 2 H), 4.66

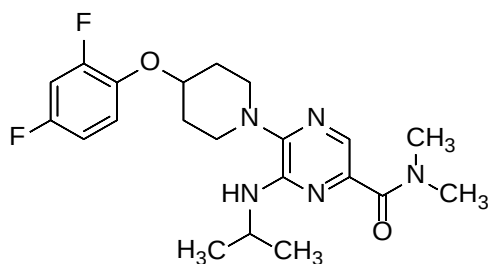
(quin, J=6.59 Hz, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (td, J=8.54, 6.35 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 477.1.

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



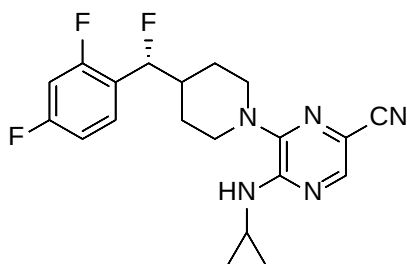
El compuesto del título se preparó de un modo similar al ejemplo 23 usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diamina. La purificación mediante HPLC usando el método B proporcionó la sal de TFA del compuesto del título (rendimiento del 67.5%) como un semisólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 - 1.30 (m, 6 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 2.09 (s a, 2 H) 2.91 (d, J=9.28 Hz, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.34 (s a, 1 H) 3.96 - 4.09 (m, 1 H) 4.21 - 4.42 (m, 2 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 4.83 - 4.95 (m, 1 H) 5.32 - 5.52 (m, 1 H) 6.33 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 2 H) 8.24 - 8.30 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450.0.

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



Se calentó una solución de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (300mg, 0.756 mmol), propan-2-amina (89 mg, 1.512 mmol) y DIPEA (391 mg, 3.02 mmol) en dioxano (2.0 mL) a 140 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC usando el método B para dar la sal de TFA del compuesto del título (29mg, 9.1%) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 - 1.22 (m, 6 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 2.91 - 3.00 (m, 5 H) 3.04 (s, 3 H) 3.39 (d, J=3.91 Hz, 2 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 4.55 (tt, J=8.05, 3.91 Hz, 1 H) 5.81 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 2 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 420.0.

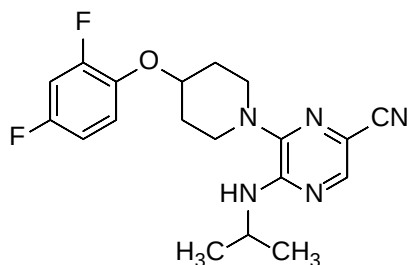
Ejemplo 26: (R)-5-(ciclopropilamino)-6-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo



Se calentó una solución de 6-cloro-5-(ciclopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo (2 mg, 10.28 μmol), clorhidrato de (R)-4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidina (41.1 mg, 0.155 mmol) y DIPEA (26.6 mg, 0.206 mmol) en dioxano (0.34 mL) a 120 °C durante 10 h. La mezcla se purificó mediante HPLC usando el método A para dar la sal de TFA del compuesto del título (rendimiento del 40.6%) como un sólido de color pardo. ¹H RMN

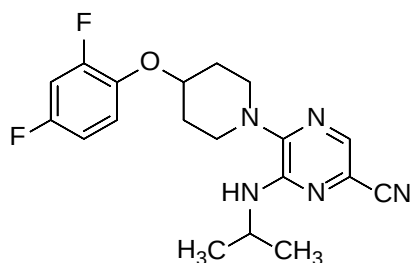
(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.67-0.70 (m, 2 H), 0.88-0.92 (m, 2 H), 1.43-1.45 (m, 1 H), 1.42-1.74 (m, 2 H), 1.99-2.06 (m, 1 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 3 H), 3.32-3.60 (m, 2 H), 5.48 (dd, J=42.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 8.08 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 388.3.

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



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 26 usando 6-cloro-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo y clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenoxi)piperidina como sustratos de la reacción. El compuesto del título se purificó mediante HPLC usando el método A para dar su sal de TFA (rendimiento del 50.0%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.27-1.33 (m, 6 H), 1.97-2.05 (m, 2 H), 2.13-2.22 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 2 H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 1 H), 4.50-4.53 (m, 1 H), 6.91-7.01 (m, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 374.3.

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



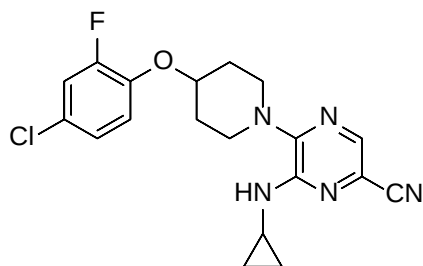
5

Se calentó una mezcla de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (150 mg, 0.428 mmol), propan-2-amina (0.728 mL, 8.55 mmol) y TEA (0.596 mL, 4.28 mmol) en DMSO (5.0 mL) a 80 °C durante 16h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la capa orgánica y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en heptano al 10-100%) para dar el compuesto del título (53.7 mg, 33.6%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.89-1.86 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 5.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 373.8.

15

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

20



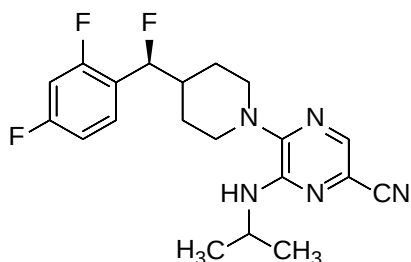
25

El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 28 usando 6-cloro-5-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo y ciclopropanamina como sustratos de la reacción. El compuesto

30

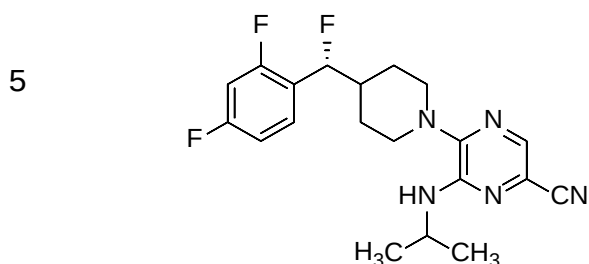
del título se obtuvo en forma de su base libre (rendimiento del 52%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.53 - 0.56 (m, 2 H) 0.86 - 0.91 (m, 2 H) 1.94 (ddt, J=17.33, 7.44, 3.72, 3.72 Hz, 2 H) 2.05 - 2.13 (m, 2 H) 2.74 - 2.79 (m, 1 H) 3.08 - 3.14 (m, 2 H) 3.46 - 3.52 (m, 3 H) 4.46 (tt, J=7.26, 3.48 Hz, 1 H) 5.12 (s a, 1 H) 6.93 - 6.97 (m, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=10.74, 2.44 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 387.9.

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



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 28 usando (S)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo como sustrato en lugar de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo. El compuesto del título se purificó mediante HPLC para dar su sal de HCl (rendimiento del 14.2%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 5.50 (dd, J=48, 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.79 (s, 1H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 389.9.

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

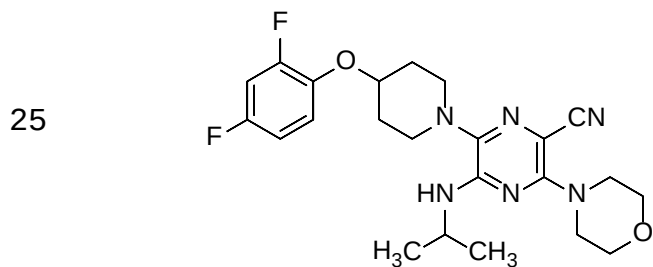


10 El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 28 usando (R)-6-cloro-5-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo como sustrato en lugar de 6-cloro-5-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo. El compuesto del título se purificó mediante HPLC para dar su sal

15 de HCl (rendimiento del 29.7%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 5.50 (dd, J=48, 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 7.51-

20 7.47 (m, 1H), 7.79 (s, 1H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 389.9.

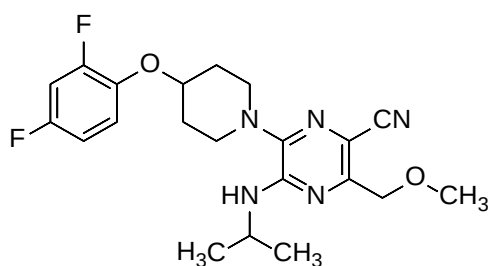
Ejemplo 32 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-3-morfolinopirazin-2-carbonitrilo



30 Se combinaron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (12.21 mg, 0.020 mmol), diacetoxipaladio (2.202 mg, 9.81 μmol),

Cs₂CO₃ (47.9 mg, 0.147 mmol), 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo (20 mg, 0.049 mmol) y morfolina (8.54 mg, 0.098 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC usando el método A para dar el compuesto del título en forma de su sal de TFA (4 mg, 18%) en forma de una película de color bronceado. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.12 - 1.37 (m, 6 H), 1.94 (td, J=8.54, 4.39 Hz, 2 H), 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 2.88 (ddd, J=12.33, 8.91, 3.17 Hz, 2 H), 3.17 - 3.29 (m, 2 H), 3.53 - 3.67 (m, 4 H), 3.73 - 3.86 (m, 4 H), 4.15 - 4.31 (m, 1 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 6.80 - 6.92 (m, 1 H), 6.98 (ddd, J=11.35, 8.67, 2.93 Hz, 1 H), 7.17 (td, J=9.28, 5.37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 459.4.

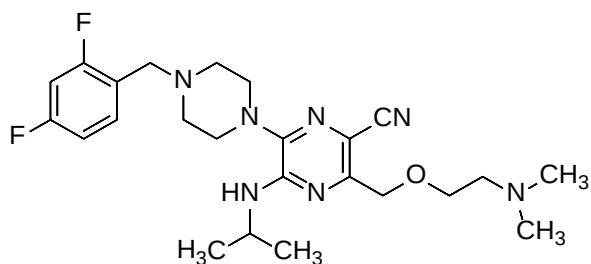
Ejemplo 33 6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)-3-(metoximetil)pirazin-2-carbonitrilo



Se combinaron 3-cloro-6-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-(isopropilamino)pirazin-2-carbonitrilo (50 mg, 0.123 mmol), PdCl₂(dppf) (8.97 mg, 0.012 mmol), metoximetiltrifluoroborato de potasio (74.5 mg, 0.490 mmol) y Na₂CO₃ 2N (0.5 mL) en dioxano (1.0 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC usando el método A dos veces para dar el compuesto del título

en forma de su sal de TFA (6 mg, 10%) en forma de una película de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) ppm 1.27 (d, $J=6.35$ Hz, 6 H) 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 3.05 (ddd, $J=12.45$, 8.54, 3.42 Hz, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 2 H) 4.28 - 4.41 (m, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 3 H) 6.80 - 6.93 (m, 1 H) 6.98 (ddd, $J=11.35$, 8.66, 2.93 Hz, 1 H) 7.17 (td, $J=9.28$, 5.37 Hz, 1 H) ; ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.4.

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



El compuesto del título se preparó y purificó de un modo similar al ejemplo 33 usando 2-(dimetilamino)etoximetiltrifluoroborato de potasio en lugar de metoximetiltrifluoroborato de potasio. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal de TFA (rendimiento del 2%) como una película transparente. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.26 - 1.29 (m, 6 H), 2.94 (s, 6 H), 3.24-3.46 (m, 6 H), 3.67 (s, 2H), 3.95-3.97 (m, 2H), 4.38-4.39 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 4H), 7.12 - 7.30 (m, 2 H), 7.67 (d, $J=6.35$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.4.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica. En la práctica, los compuestos de la invención se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en una mezcla

con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción y naturaleza del excipiente o de cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables se determina mediante las propiedades del compuesto de la invención seleccionado, la
5 vía elegida de administración y la práctica farmacéutica habitual.

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

10 Para llevar a cabo el tratamiento de un paciente que necesite tal tratamiento, se puede administrar un compuesto de la invención en cualquier forma y por cualquier vía que haga que el compuesto esté biodisponible. Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante varias rutas,
15 incluida la vía oral, en particular mediante comprimidos y cápsulas. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vías parenterales, más particularmente por inhalación, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, rectal, vaginal, ocular, tópica,
20 sublingual y bucal, intraperitoneal, intraadiposa, intratecal y mediante un suministro local, por ejemplo, mediante un catéter o un implante intravascular.

El experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración apropiadas dependiendo de las
25 características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección que se va a tratar, la etapa del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención se podrán administrar al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos,

cápsulas, sellos, papeles, pastillas para chupar, obleas, elixires, ungüentos, parches transdérmicos, aerosoles, medicamentos inhalados, supositorios, soluciones y suspensiones.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como el principio activo. La cantidad de un compuesto de la presente invención podrá variar dependiendo de su forma particular y,
10 convenientemente, podrá estar comprendida entre un 1% y aproximadamente un 50% del peso de la forma farmacéutica unitaria. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos utilizados normalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas y deberá ser
15 farmacéuticamente puro y atóxico en las cantidades utilizadas. Generalmente son un material sólido, semisólido o líquido que en el agregado puede actuar como un vehículo o medio para el principio activo. Se pueden consultar algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en Remington's
20 Pharmaceutical Sciences y en Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de ungüentos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, fluidizantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, bases de geles, matrices de liberación prolongada, agentes
25 estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, tintes, propulsores, agentes de recubrimiento y otros.

Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, donde cada

dosis contienen normalmente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 100 mg de los compuestos de la invención. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de un principio activo, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, mediante la cual se utilizan una o más a lo largo de toda la pauta posológica para producir el efecto terapéutico deseado. Se podrán tomar una o más "formas farmacéuticas unitarias" para llevar a cabo la dosificación del tratamiento con una programación diaria.

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

Los compuestos de la presente invención son moduladores de GPR6 y como tales son útiles en el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas con el GPR6. Tal como se mencionó anteriormente, las dianas estriadas principales de la inervación dopaminérgica residen en las neuronas espinales medias (MSN) de las vías de salida estriadopalidal (indirectas) y estriadonigral (directas). Las MSN de la senda de salida directa expresan receptores de dopamina D1 mientras que aquellas en la senda indirecta expresan receptores D2. El GPR6 se enriquece en el receptor D2 que expresa las MSN en el estriado en tanto la actividad del GPR6 es funcionalmente opuesta a la señalización del receptor D2. El antagonismo o

agonismo inverso de GPR6 acoplado a las G disminuye el AMPc en los MSN y proporciona una alternativa funcional para la activación mediada por dopamina de los receptores D2.

El antagonismo o agonismo inverso del GPR6 acoplado a las
5 G proporciona una alternativa funcional para la activación
mediada por dopamina de los receptores D2. Como tales, los
compuestos que modulan la actividad de GPR6 son útiles para
tratar una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.
Por ejemplo, los trastornos de movimiento incluidos la
10 enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington tanto
solos o en combinación con otros agentes son aprobados para el
tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluido L-DOPA,
agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO B, inhibidores de
descarboxilasa DOPA e inhibidores de C(O)MT. Otras
15 indicaciones de enfermedades que podrían tratarse mediante la
modulación del GPR6 incluyen la adicción las drogas y
trastornos alimentarios, trastornos cognitivos, esquizofrenia,
trastornos bipolares y depresión.

En otra realización, la invención proporciona métodos
20 para tratar afecciones asociadas con el GPR6, que comprenden:
administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz
de un compuesto de la invención. En otra realización, se
proporciona un compuesto de la invención para su uso como un
medicamento. La invención también proporciona el uso de un
25 compuesto de la invención, incluido el uso para la fabricación
de un medicamento, para tratar las afecciones asociadas con el
GPR6 descritas en el presente documento. Los compuestos de la
presente invención son útiles como moduladores de GPR6 en una

variedad de individuos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos).

Tal y como se utilizan en la presente, los términos "afección", "trastorno" y "enfermedad" se refieren a cualquier estado anómalo o patológico. El término "afecciones asociadas con el GPR6" incluye afecciones, trastornos y enfermedades en los que los moduladores del GPR6 proporcionan un beneficio terapéutico, tal como enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, adicción a fármacos, trastornos alimenticios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión.

Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen mejoras de las afecciones descritas en la presente. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen todos ellos procesos que proporcionan una ralentización, interrupción, detención, control o parada del estado o evolución de las afecciones descritas en la presente, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas o una cura de la afección. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" se pretende que incluyan el tratamiento terapéutico de tales trastornos. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" se pretende que incluyan el tratamiento profiláctico de tales trastornos.

Tal y como se utiliza en la presente, los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales no humanos, por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. Los términos también incluyen pájaros, peces,

reptiles, anfibios y similares. Se sobreentiende que un paciente más concreto es un ser humano. Asimismo, los sujetos y pacientes más concretos son los mamíferos no humanos tales como ratones, ratas y perros.

5 Tal y como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que trata, tras la administración de una dosis única o múltiple, a un paciente que padece la afección mencionada. El médico adjunto a cargo del diagnóstico, así
10 como también el experto en la técnica, podrá determinar fácilmente la cantidad eficaz mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz de la dosis, el médico adjunto a cargo del diagnóstico tiene
15 en cuenta varios factores que incluyen, pero sin limitación: la especie del paciente; su tamaño, edad y estado de salud general; la afección, trastorno o enfermedad específico implicado; el grado, la afectación o la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual;
20 el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de una medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes. Una cantidad eficaz de la presente invención, la
25 dosificación del tratamiento, se espera que esté comprendida en un intervalo entre 1 mg y 200 mg. El experto en la técnica puede determinar las cantidades específicas. Aunque estas dosificaciones se basan en un individuo humano promedio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70

kg, el médico podrá determinar la dosificación adecuada para otros pacientes.

La característica patológica de la enfermedad de Parkinson (PD) es la pérdida de células neuronales dentro de la sustancia negra. La degeneración del sistema nigroestriado ocasiona reducción en la concentración estriada de dopamina que resulta en manifestaciones clínicas motoras y no motoras. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson se tratan con levodopa, un profármaco para la dopamina. La levodopa tiene varios efectos secundarios graves que incluyen discinesia inducida (LID), trastornos del control de impulsos (ICD), síntomas psicóticos y alteraciones del sueño. La LID es progresiva (un 90% de pacientes con PD desarrollan LID en 10 años). Las adaptaciones irreversibles ocurren en el receptor D1 que señala en las MSN en modelos de roedores de LID que incluyen desensibilización reducida que conduce a la hipersensibilidad en la vía directa. La inactivación genética de los receptores D1 pero no D2 elimina la LID en ratones. No obstante, el bloqueo de la señalización del receptor D1 no afecta la eficacia antiparkinsoniana de la L-DOPA.

En una realización particular, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Esto es, la invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, incluido el uso para la fabricación de un medicamento, para tratar la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más compuestos farmacológicamente activos o terapias para el

tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los que se indica el GPR6 pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o individualmente en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y enfermedad de Huntington, adicción a los fármacos, trastornos alimenticios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos bipolares y depresión. Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, que incluyen menos efectos secundarios, capacidad mejorada para tratar poblaciones de pacientes subatendidos o actividad sinérgica. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse con levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson. La presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en combinación con levodopa. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en combinación con levodopa, incluido el uso para la fabricación de un medicamento, para tratar la enfermedad de Parkinson.

La actividad de los compuestos como moduladores de GPR6 puede determinarse mediante una variedad de métodos que incluyen métodos in vitro e in vivo.

Ejemplo A.1

Inhibición de la actividad de AMPc de GPR6 en ensayos in vitro

Este ensayo basado en células mide la capacidad de compuestos para inhibir la actividad de AMPc constitutivo del

receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. Las células CHO se expresaron establemente con el receptor GPR6, cuya expresión se controla mediante un elemento inducible de tetraciclina. Las células se cultivaron en un medio que contiene F12K, FBS al 10%, Pen/Estrep al 1%, 200ug/mL de higromicina. Se indujo la expresión del receptor GPR6 durante 20 h con 1 µg/mL de doxíciclina (Sigma D9891) en medio de cultivo. Tras la adición de células de doxíciclina se colocaron en placas a una densidad de 250 a 500 células por pocillo en placas con fondo claro negro con medio volumen (Costar) y se colocaron en un incubador (37°, C(O)2 al 5%) durante 20 horas antes de los ensayos AMPc.

El medio de cultivo se eliminó de las células y se lavaron con 50 □L de tar
mg/mL, Na2HPO4 0.1 mg/mL, KCl 0.34 mg/mL, NaHCO3 1.26 mg/mL, D-glucosa 1.8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7.4). Los compuestos suspendidos en DMSO se diluyeron en tampón de Ringer que contenía BSA libre de ácidos grasos al 0.5% y se incubaron en células durante 45 minutos a 37° y C(O)2 al 5%. Después de la incubación, las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente con solución de rastro de Eu-AMPc de un kit de ensayo Lance HTRF UltracAMP de Perkin Elmer (TRF0264). Después, se agregó la solución ULIGHTTM-anti-cAMP del kit Lance HTRF y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la detección HTRF en un dispositivo BMG PolarStar Omega.

Se generaron las curvas de CI50 con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism 5.03. El valor de CI50 (µM) de los ejemplos de compuestos en este ensayo se proporciona en la tabla a continuación.

Ejemplo A.2

Inhibición de la actividad de AMPc de GRP6 en ensayos in vitro

Este ensayo basado en células mide la capacidad de
5 compuestos para inhibir la actividad de AMPc constitutivo del
receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. Las células CHO se
expresaron establemente con el receptor GPR6, cuya expresión
se controla mediante un elemento inducible de tetraciclina.
Las células se cultivaron en un medio que contiene F12K, FBS
10 al 10%, Pen/Estrep al 1%, 200ug/mL de higromicina. Se indujo
la expresión del receptor GPR6 durante 20 h con 2 µg/mL de
doxiciclina (Sigma D9891) en medio de cultivo. Tras la adición
de células de doxiciclina se colocaron en placas a una densidad
de 450 a 750 células por pocillo en placas de 96 pocillos
15 negras para cultivo de tejido con medio volumen (Costar) y se
colocaron en un incubador (37°, CO2 al 5%) durante 20 horas
antes de los ensayos de AMPc.

El medio de cultivo se eliminó de las células y se lavaron
con 50

□L/pocillo

20 NaH₂PO₄ 0.18 mg/mL, Na₂HPO₄ 0.1 mg/mL, KCl 0.34 mg/mL, NaHCO₃
1.26 mg/mL, D-glucosa 1.8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7.4). Los
compuestos suspendidos en DMSO se diluyeron en tampón de Ringer
que contenía BSA libre de ácidos grasos al 0.5% más 300 µM de
IBMX y se incubaron en células durante 45 minutos a 37° y CO₂
25 al 5%. Después de la incubación, las células se incubaron
durante 10 minutos a temperatura ambiente con solución de
rastreo de Eu-AMPc de un kit de ensayo Lance HTRF UltracAMP de
Perkin Elmer (TRF0263). Después, se agregó la solución
ULightTM-anti-cAMP del kit Lance HTRF y se incubó en un

agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la detección HTRF en un lector de placas Envision de Perkin Elmer.

Se generaron las curvas de CE50 con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism 5.03. El valor de CE50 (μM) de los ejemplos de compuestos en este ensayo se proporciona en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ej.	A.1 EC50	A.2 EC50	Ej.	A.1 EC50	A.2 EC50
1			18		6.8
2			19	50.5	
3			20		
4			21		50.3
5		32.7	22		30.2
6			23		172
7			24		48.2
8			25		242
9			26		72.3
10			27		161
11			28		77
12			29		184
13		49.3	30		30.2
14		38.7	31		18.0
15		36.9	32		23.5
16		123	33		13.7
17		23	34		62.5

Ejemplo B

Catalepsia inducida por haloperidol - modelo de enfermedad de Parkinson en roedores in vivo

Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson incluyen acinesia, bradicinesia, rigidez, temblor y anormalidades en la postura y se asocian con pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia negra y una disminución en los niveles de dopamina estriados. La administración de haloperidol a los roedores da lugar a un estado similar al Parkinson transitorio que se revierte por la administración de L-Dopa (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357-1391) y otros fármacos que se han validado clínicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El haloperidol antagoniza a la dopamina D2 y, en menor medida, a los receptores de D1 en neuronas espinales medias que comprenden las vías indirectas y directas del circuito motor, respectivamente. El bloqueo resultante de la transmisión de dopamina estriada resulta en el disparo corriente abajo anormal dentro de los circuitos de los ganglios basales que se manifiestan como síntomas de rigidez del músculo y catalepsia. Se ha postulado que la catalepsia refleja las características clínicas de la enfermedad de Parkinson, mediante la cual los pacientes experimentan una incapacidad para iniciar movimientos.

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, Calco, Italia) que pesaban 175-200 g. Como alternativa, se usaron ratones C57Bl6 macho que pesaban 25-35 g. El estado cataléptico se indujo mediante la administración subcutánea del antagonista del receptor de dopamina, haloperidol (0.3 mg/kg, sc), 90 min antes de ensayar a los animales en la prueba

de la gradilla vertical. Para este análisis, las ratas o los ratones se colocaron sobre la cubierta de tela de alambre de una jaula de plexiglás de 25 cm x 43 cm colocada en un ángulo de aproximadamente 70 grados respecto de la mesa de trabajo.

5 El individuo se colocó sobre la rejilla con las cuatro patas retenidas y extendidas ("postura de rana"). El uso de dicha postura no natural es esencial para la especificidad de este análisis para la catalepsia. El período de tiempo desde la colocación de las patas hasta la primera retirada completa de
10 una pata (latencia descendente) se midió durante un máximo de 120 segundos para las ratas. Para los ratones, se colocaron las patas delanteras de un ratón sobre una barra de metal horizontal elevada 2" por encima de una plataforma de plexiglás y se registró el tiempo durante hasta 30 segundos por prueba.
15 El análisis finalizó cuando las patas delanteras del animal volvieron a la plataforma o después de 30 segundos. Se repitió el análisis tres veces y el promedio de las tres pruebas se informó como el índice de intensidad de catalepsia.

La catalepsia se midió a los 30 minutos, 120 minutos y/o
20 240 minutos después de la dosificación a sujetos de una dosis intraperitoneal de 0.3 mg/kg de haloperidol junto con el compuesto de prueba del modulador GPR6. Los niveles cerebrales y plasmáticos del compuesto de prueba se determinaron mediante recolección de las muestras tisulares al final del experimento,
25 que estuvieron en el intervalo de tiempo de 120 o 240 minutos. Se administró una cantidad representativa de compuestos de la invención en un intervalo de dosificación de 0.1 a 100 mg/kg intraperitonealmente, subcutáneamente u oralmente junto con haloperidol. El antagonista A2a KW6002 (istradefilina) se

dosificó a 0.6 mg/kg intraperitonealmente como un control positivo.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

10

15

20

25

30

5

10

15

20

25

30