



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 504**

51 Int. Cl.:

|                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| <b>C07D 241/20</b> (2006.01)  | <b>C07D 401/12</b> (2006.01) |
| <b>C07D 403/12</b> (2006.01)  | <b>C07D 241/54</b> (2006.01) |
| <b>A61K 31/4965</b> (2006.01) | <b>A61K 31/498</b> (2006.01) |
| <b>A61P 35/00</b> (2006.01)   | <b>C07D 405/12</b> (2006.01) |
| <b>C07D 251/22</b> (2006.01)  | <b>C07D 231/40</b> (2006.01) |
| <b>C07D 239/46</b> (2006.01)  | <b>C07D 253/06</b> (2006.01) |
| <b>C07D 239/42</b> (2006.01)  | <b>C07D 257/06</b> (2006.01) |
| <b>C07D 213/75</b> (2006.01)  | <b>C07D 277/48</b> (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02728396 .9**

96 Fecha de presentación : **01.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1379510**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **Inhibidores de Chk1 de aril-urea y heteroaril-urea para su uso como radiosensibilizadores y quimio-sensibilizadores.**

30 Prioridad: **02.03.2001 US 273124 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.10.2011**

73 Titular/es: **ICOS CORPORATION**  
**22021 20th Avenue S.E**  
**Bothell, Washington 98201, US**

72 Inventor/es: **Keegan, Kathleen, S.;**  
**Kesicki, Edward, A.;**  
**Gaudino, John, Joseph;**  
**Cook, Adam Wade;**  
**Cowen, Scott, Douglas y**  
**Burgess, Laurence, Edward**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de chk1 de aril-urea y heteroaril-urea para su uso como radiosensibilizadores y quimiosensibilizadores

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE.UU. de Número de Serie 60/273,124, presentada el 2 de marzo de 2001. La presente invención se refiere a compuestos útiles para la inhibición de enzimas que mantienen y reparan la integridad del material genético. Más particularmente, la presente invención se refiere a una serie de compuestos de urea sustituida con arilo o sustituida con heteroarilo, a procedimientos de elaborar los compuestos, y a su uso como agentes terapéuticos, por ejemplo, en tratar cáncer y otras enfermedades caracterizadas por defectos en la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN), en la segregación de cromosomas, o en la división celular.

Un importante y significativo objetivo en asistencia sanitaria es describir o hacer disponibles fármacos más seguros y más efectivos para el tratamiento de cáncer. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúa desbaratando el metabolismo de ADN, la síntesis de ADN, la transcripción de ADN, o la función del eje de microtúbulos, o perturbando la integridad estructural cromosómica introduciendo lesiones en el ADN. Estos procesos afectan tanto a células normales como a células tumorales. El mantenimiento de la integridad de ADN es esencial para la viabilidad celular en las células normales, por lo tanto, los fármacos anticancerígenos tienen el índice terapéutico más bajo de cualquier clase de fármacos.

Una célula individual crea una copia exacta de sus cromosomas y después segrega cada copia en dos células por un proceso llamado mitosis. El ciclo mitótico puede dividirse en tres eventos principales: replicación de ADN, segregación cromosómica y división celular. Las células tienen mecanismos sensores para mantener el orden de estas etapas unas con respecto a otras y para asegurar que cada etapa se ejecuta con alta fidelidad. Los mecanismos sensores para estos procedimientos se refieren como "puntos de control" en L.H. Hartwell y cols., Science, 3 de noviembre de 1989, 246 (4930): 629-34.

Se ha comunicado que los puntos de control del ciclo celular comprenden al menos tres clases distintas de polipéptidos. Cada clase de polipéptidos actúa secuencialmente en respuesta a señales del ciclo celular o a defectos en los mecanismos cromosómicos (Carr, (de 1996) Science, 271:314-315). Una familia de proteínas detecta o siente daño de ADN o anomalías en el ciclo celular. Estos sensores incluyen Ataxia-Telangiectasia Mutada (Atm) y Ataxia-Telangiectasia relacionada con Rad (Atr) (Keegan y cols., (1996) Genes Dev., 10: 2423-2437). Otra clase de polipéptidos amplifica y transmite la señal detectada por el detector y ejemplificada por Rad53 (Allen y cols. (1994) Genes-Dev., 8: 2416-2488) y Chk1. Además, los efectores del ciclo celular, tales como p53, median una respuesta celular, incluyendo, por ejemplo, detención de mitosis y/o meiosis y apoptosis.

El daño de ADN puede inducirse por fármacos, radiación, o puede generarse espontáneamente durante el curso del metabolismo normal. Los puntos de control de daños de ADN aseguran que las células con lesiones de ADN no reparadas no progresan en la fase de síntesis de ADN o en la mitosis hasta que se han eliminado las lesiones. La detención del ciclo celular puede potenciar la oportunidad para reparar ADN e incrementar la fidelidad de la división celular. El daño de ADN puede reconocerse por todo el ciclo celular. Los puntos de control aseguran que el crecimiento de las células se detenga en múltiples fases del ciclo celular. Como un resultado, pueden resultar múltiples rutas de señalización del ciclo celular durante la sensibilización de las células a agentes que dañan el ADN.

Mucha de la comprensión actual de la función de los puntos de control del ciclo celular se ha derivado del estudio de líneas celulares derivadas de tumores. En muchos casos, las células tumorales han perdido puntos de control claves en el ciclo celular (Hartwell y cols., Science, 16 de diciembre, 1994; 266 (5192): 1821-8). Se ha notificado que una etapa clave en la evolución de las células a un estado neoplásico es la adquisición de mutaciones que inactivan las rutas de control del ciclo celular, tales como p53 (Weinberg, R.A. (1995) Cell 81: 323-330; Levine, A. J. (1997) Cell 88: 3234-331). La pérdida de estos puntos de control del ciclo celular da como resultado la realización de células inapropiadas de células tumorales en respuesta a los agentes que dañan el ADN. Cuando se enfrentan con agentes de estrés celular, tales como daño de ADN y eventos del ciclo celular con fidelidad disminuida, las células tumorales tienen dificultad para alterar las cinéticas de progresión del ciclo celular. Por lo tanto, la inhibición y el desbaratamiento de las rutas de puntos de control de daño de ADN adicionales pueden sensibilizar adicionalmente a las células tumorales frente a tratamientos anticáncer, tales como radiación y quimioterapia.

El tejido no canceroso, que tiene puntos de control del ciclo celular intactos, normalmente se aísla desde el desbaratamiento temporal de una única ruta de control. Las células tumorales, sin embargo, tienen defectos en las rutas que controlan la progresión del ciclo celular de tal forma que la perturbación de puntos de control adicionales, por ejemplo, el punto de control de daños de ADN, las vuelve particularmente sensibles a agentes que dañan el ADN. Por ejemplo, las células tumorales que contienen p53 mutante son defectivas tanto en el punto de control de daños de ADN de G1 como en la capacidad para mantener el punto de control de daños de ADN de G2. (Bunz y cols., Science, 20 de noviembre, de 1998; 282 (5393): 1497-501; Levine). Los inhibidores de puntos de control que tienen como objetivo el punto de control de G2 o el punto de control de la fase S se espera que paralicen adicionalmente la capacidad de estas células tumorales para reparar daño del ADN y, por lo tanto, que las maten de forma selectiva por encima de a las células normales. Por lo tanto, se espera que los inhibidores del punto de control potencien el índice terapéutico, que es una medida de la probabilidad de controlar el tumor relativa a la probabilidad de toxicidad para el tejido

normal tanto de radiación como de quimioterapia sistémica.

La capacidad de inhibidores de puntos de control para potenciar el índice terapéutico puede ser dependiente del tipo de tumor. Los tumores con defectos de ciclo celular complementarios con las rutas de puntos de control de daño de ADN pueden ser más sensibles al tratamiento de fármacos inhibidores. En contraste, los inhibidores de ADN-PK, otra clase distinta de agentes terapéuticos potenciales, se espera que sinteticen tumores independientemente del tipo celular. Un enfoque sistemático de aplicar inhibidores de puntos de control e inhibidores de ADN-PK puede ser efectivo en el tratamiento de enfermedades metastáticas que la terapia con radiación no puede tomar como objetivo.

Se plantea como hipótesis que las proteínas de puntos de control Atm y Atr inician una ruta de transducción de señales que conduce a la detención del ciclo celular en presencia de daño de ADN o de cualquier bloqueo para la replicación del ADN. Se ha mostrado que Atm juega un papel en un punto de control de daño de ADN en respuesta a radiación ionizante (IR). Los pacientes que carecen de Atm funcional desarrollan la enfermedad Ataxia-Telangiectasia (A-T). Los síntomas de la A-T incluyen la sensibilidad a radiación ionizante (IR), la degeneración cerebral, las telangiectasias oculocutáneas, los defectos gonadales, las inmunodeficiencias y el aumento del riesgo de cáncer (Shiloh, Eur. J. Hum. Genet 1995; 3 (2): 116-38). Los fibroblastos derivados de estos pacientes se piensa que tienen defectos en puntos de control de G1, S y G2 y son defectuosos en su respuesta a IR (Kastan y cols., Cell, 13 de nov., 1992; 71 (4): 587-97; Scott y cols., Int. J. Radiat. Biol., dic., 1994; 66 (Supl. 6): S157-63; y Beamish y cols., J. Biol. Chem. ago. 26, 1993; 271 (34): 20486-93). Por lo tanto, Atm puede sentir daño de ADN de doble cadena causado por IR y fármacos radiomiméticos e indicar detener el ciclo celular de tal forma que el daño pueda repararse.

Atr es una proteína del punto de control estimulada por agentes que causan roturas de la doble cadena de ADN, roturas de la cadena simple de ADN, y agentes que bloquean la radiación de ADN. La sobreexpresión de Atr en las células musculares sobre iso-cromosoma 3q da como resultado un bloqueo para diferenciación, número anormal de centrosomas, inestabilidad de cromosomas, y elimina la detención de G1 en respuesta a IR (Smith y cols., Nat. Genet., mayo de 1998; 19 (1): 39-46). La sobreexpresión de una cinasa inactiva, mutante negativa dominante de Atr sensibiliza a las células IR, a luz ultravioleta (UV), a MMS y a cisplatino (Cliby y cols., EMBO J. 2 de enero de 1998, 17 (1): 159-69 y Wright y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 23 de junio de 1998; 95 (13): 7445-50). Las células que contienen Atr de cepa mutante, sobreexpresada también fallan en detener en G2 en respuesta a IR. Además, Atr está asociada con cromosomas en células meióticas donde ADN se rompe y las estructuras de ADN anormales persisten como resultado del proceso de recombinación meiótica (Keegan y cols., Genes Dev. 1 de octubre, 1996; 10 (19): 433-37). Atr, al igual que Atm, también siente el daño de ADN y agentes que bloquean replicación de ADN, así como inicia una detención de ciclo celular en G2 y S para reparar ADN.

Se plantea la hipótesis de que Chk1 se encuentre más adelante con respecto a las proteína cinasas Atm y/o Atr en la ruta de transducción de señales de puntos de control de daños del ADN. (Véase, Sanchez y cols., Science, 1997; 277: 1497-1501; Patente de los Estados Unidos N.º 6,218,109). En células de mamíferos, Chk1 se fosforila en respuesta a agentes que causan daño de ADN incluyendo IR, UV e hidroxietilurea (Sanchez y cols., 1997; Lui y cols., Genes Dev. 2000; 14:1448-1459). La fosforilación y la activación de Chk1 en células de mamíferos depende de Atm (Chen y cols., 1999) y Atr (Lui y cols., 2000). En la levadura *S. pombe*, también Chk1 parece estar implicado en la respuesta a IR y bloquea a replicación (Boddy y cols., 1998; Walworth y cols., 1993). Además, Chk1 se ha mostrado para fosforilar productos génicos tanto weel (O'Connell y cols., EMBO J. de 1997; 16:545-554) como Pds1 (Sanchez y cols., Science de 1999; 286:1166-1171) que se sabe que son importantes en el control del ciclo celular. Estos estudios demuestran que Chk1 de mamífero desempeña un papel en ambos puntos de control de daño de ADN dependientes de Atm que conducen a detención en la fase S. Sin embargo, aún tiene que elucidarse un papel para Chk1 en el punto de control de replicación de la fase S en células de mamíferos. De forma interesante, los ratones desactivados en Chk1 son letales embrionariamente, sugiriendo de este modo un papel para Chk1 en un organismo en desarrollo además de su papel en puntos de control de daño de ADN.

Chk1 puede invocar una detención en G2 fosforilando e inactivando Cdc25C, la fosfatasa de especificidad dual que normalmente defosforila la ciclina B/cdc2 a medida que las células progresan en la mitosis (Fernery y cols., Science, 5 de septiembre, 1997; 277 (5331): 1495-7; Sanchez y cols.; Matsuo y cols.; y Blasina y cols., Curr. Biol., 14 de enero, 1999; 9 (1): 1-10). Este mecanismo de regulación de la actividad de Cdc2 estimula detención del ciclo celular para evitar que las células entren en mitosis en presencia de daño de ADN o de ADN no replicado.

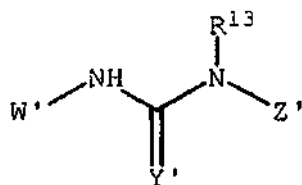
El documento WO 00/56725 hace referencia a N-adamant-1-il-N'-[4-clorobenzotiazol-2-il]urea, a composiciones farmacéuticas que comprenden la misma, y a procedimientos de usar la misma en el tratamiento de inflamación y como un agente radiosensibilizador anticancerígeno. El documento US5215738 se refiere a un procedimiento para radiosensibilizar células tumorales hipóxicas en un animal de sangre caliente que comprende la administración de un derivado de nicotinamida el documento US5041653 se refiere a un procedimiento para sensibilizar células tumorales hipóxicas a radiación usando derivados de benzamida.

### **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a agentes quimiosensibilizantes potentes y selectivos útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones referidas a daño en el ADN o a lesiones en replicación de ADN. Los presentes

compuestos son inhibidores de la cinasa Chk1 de puntos de control. En particular, los compuestos de urea aril-sustituida y heteroaril-sustituida han demostrado actividad significativa para inhibir Chk1.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de urea aril- y heteroaril-disustituídos que tienen una fórmula estructural (II)



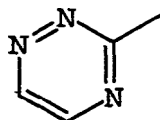
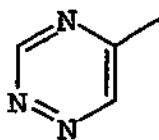
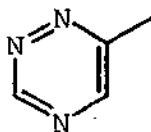
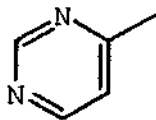
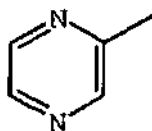
(II)

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

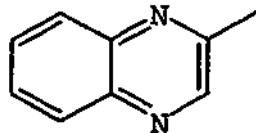
en la que Y' es O o S;

W' se selecciona del grupo que consiste en:

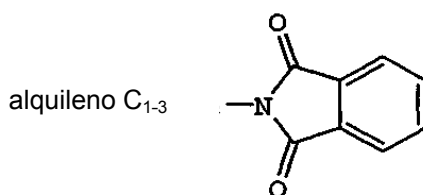


10

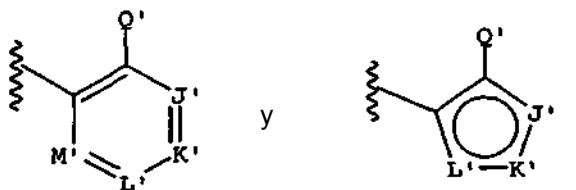
y



- 5 opcionalmente sustituidos con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, O<sup>7</sup>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)R<sup>7</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>,



Z' se selecciona del grupo que consiste en:



en los que:

- 10 Q' se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup> y N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

J' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>8</sup>, N-R<sup>8</sup>, O y S;

K' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>9</sup>, N-R<sup>9</sup>, O y S;

L' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, O y S;

M' se selecciona del grupo que consiste en C-R<sup>11</sup>, N-R<sup>11</sup>, O y S;

- 15 en la que:

R<sup>7</sup>, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, alquilenoheteroarilo C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>SO<sub>2</sub>arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, OCF<sub>3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> y CH(C<sub>1-3</sub>alquilenos N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>), o se toman conjuntamente dos grupos R<sup>7</sup> para formar un anillo alifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituidos; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en nada, hidro, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>NHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, CF<sub>3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>heteroarilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>alquilenos C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)alquilenos C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)alquilenoheteroarilo C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>OR<sup>2</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)heteroarilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>OR<sup>7</sup> y SR<sup>7</sup>, en los que R<sup>7</sup> es según se define anteriormente;

- 30 R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en nada, hidro, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, arilo y  $SO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ , o dos grupos  $R^{12}$  se toman conjuntamente para formar un anillo de 3 a 6 átomos; y

$R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y arilo;

5 a condición de que cuando  $Q'$  es hidrógeno u  $OCH_3$ , al menos uno de  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  no se seleccione de hidrógeno,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , o halo,

y a condición de que el compuesto no sea N-[6-(bencilpirid-2-il)]-N-(2-pirazinil)tiourea.

10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula estructural (II), para uso de los compuestos y composiciones que contienen los compuestos en tratamiento terapéutico de una enfermedad o trastorno, y a los procedimientos de preparar los compuestos e intermedios implicados en la síntesis de los compuestos de fórmula estructural (II).

### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

15 La radiación y la mayoría de los agentes quimioterapéuticos son terapéuticamente beneficiosos porque toman ventaja de proliferación celular tumoral inapropiada. Los procesos celulares, tales como reparación de daño de ADN y puntos de control del ciclo celular, protegen células tumorales de los efectos tóxicos de agentes físicos y químicos. Tratamientos que modulan los mecanismos moleculares subyacentes de la progresión del ciclo celular y la resistencia al daño de ADN pueden potenciar la matanza de células tumorales y potenciar el índice terapéutico de las terapias existentes.

20 La mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúan desbaratando el metabolismo del ADN. Debido a que estos procesos se comparten tanto por células normales como por células tumorales, y debido a que el mantenimiento de la integridad del ADN es esencial para la viabilidad celular, los fármacos anticancerígenos tienen el índice terapéutico más bajo de cualquier clase de fármaco. Identificando e inhibiendo los procesos celulares de los que dependen las células tumorales, puede potenciarse la efectividad de la radiación y de los regímenes de quimioterapia.

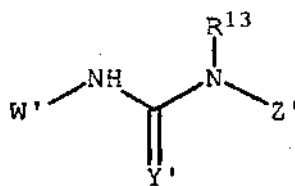
25 La interrupción de la función de proteína del punto de control de daño del ADN proporciona un medio novedoso de matar células tumorales en relación a células normales. Por ejemplo, Chk1 garantiza que células con lesiones de ADN no reparadas causadas por ciertos fármacos o radiación no progresen a través de la fase de síntesis de ADN o mitosis hasta que las lesiones cromosómicas se hayan retirado. De acuerdo con ello, una célula tumoral tratada con un inhibidor de Chk1 en combinación con un agente que daña ADN puede matarse usando cantidades menores de agente que daña ADN que células tumorales tratadas con el agente que daña el ADN solo.

30 El fallo de puntos de control de ciclo celular predispone a un individuo a, o directamente causa, muchos estados morbosos, tales como cáncer, ataxia telangiectasia, anomalías de embrión y diversos defectos inmunológicos asociados con desarrollo de células B y T aberrante. Lo último está asociado con los estados patológicos de lupus, artritis; y enfermedades autoinmunes. Los esfuerzos de investigación intensos, por lo tanto, se han centrado en identificar puntos de control del ciclo celular y las proteínas esenciales para la función de los puntos de control.

35 El tejido no canceroso que tiene puntos de control intactos se aísla a partir de disrupción temporal de una ruta de punto de control individual, tal como la ruta de Chk1. Las células tumorales, sin embargo, tienen defectos múltiples en las rutas que controlan la progresión del ciclo celular de tal forma que la perturbación del punto de control de daño del ADN puede volver a las células particularmente sensibles a los agentes que dañan el ADN. Por lo tanto, se espera que los inhibidores del punto de control potencien en índice terapéutico, que es una medida de la probabilidad de control tumoral relativa a la probabilidad de toxicidad para tejidos normales para radiación y de quimioterapia sistémica. En contraste, otras clases de inhibidores pueden no ser susceptibles a terapia de combinación debido a que tanto el tejido normal como el tumoral pueden estar sensibilizados de forma similar.

40 El procedimiento de inhibir Chk1 también puede usarse para sensibilizar una célula tumoral a un agente quimioterapéutico.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de urea aril-disustituida y heteroaril-disustituida que tienen una fórmula estructural (II)

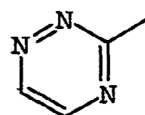
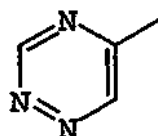
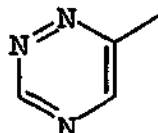
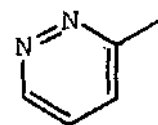
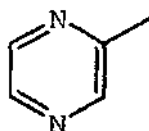


(II)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

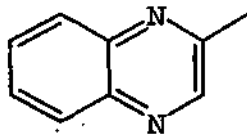
en la que Y' es O o S;

W' se selecciona del grupo que consiste en

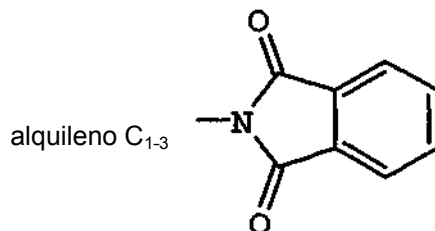


5

10 y

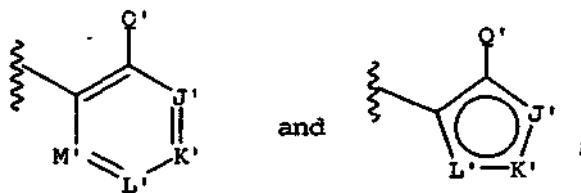


opcionalmente sustituidos con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)R<sup>7</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>,



y

Z' se selecciona del grupo que consiste en:



5

en los que:

Q' se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, O<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup> y N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

J' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>8</sup>, N-R<sup>8</sup>, O y S;

10 K' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>9</sup>, N-R<sup>9</sup>, O y S;

L' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, O y S;

M' se selecciona a partir del grupo que consiste en C-R<sup>11</sup>, N-R<sup>11</sup>, O y S;

en la que:

15 R<sup>7</sup>, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>, alquilenos heteroarilo C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-SO<sub>2</sub>arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, OCF<sub>3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> y CH(C<sub>1-3</sub>alquilenos-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>), o se toman conjuntamente dos grupos R<sup>7</sup> para formar un anillo alifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituidos;

20 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en nada, hidro, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquilenos C<sub>2-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-NHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, CF<sub>3</sub>, -alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>-heteroarilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-O-alquilenos C<sub>1-3</sub>-arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)-alquilenos C<sub>1-3</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)alquilenos C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-OR<sup>2</sup>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)arilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)-C(O)alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquilenos C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)heteroarilo, alquilenos C<sub>1-3</sub>-OR<sup>7</sup> y SR<sup>7</sup>, en los que R<sup>7</sup> es según se define anteriormente;

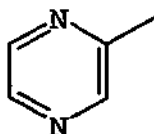
25

$R^{11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en nada, hidro, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido y halo;

$R^{12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquileo  $C_{1-3}$ -arilo y  $SO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ , o dos grupos  $R^{12}$  se toman conjuntamente para formar un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

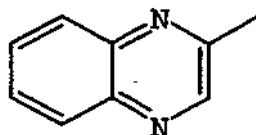
- 5  $R^{13}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y arilo; a condición de que cuando  $Q'$  es hidro o  $OCH_3$ , al menos uno de  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  es diferente a hidro,  $CH_3$ ,  $OCH_2$  y halo y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula estructural (II) son aquellos en los que  $W'$  está seleccionado del grupo que consiste en

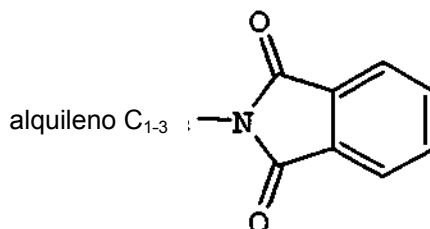


10

y



opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , arilo opcionalmente sustituido,  $N(R^7)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C(O)R^7$ ,  $N_3$ ,  $CN$ , alquileo  $C_{1-3}$ -arilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})_2$ ,  $OR^7$ , halo,



15

en los que  $R^7$ , Y y Z son según se definen previamente.

Los compuestos más preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que:

$J'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^8$  y  $NR^8$ , en el que  $R^8$  es nada, hidro, alquilo  $C_{1-6}$  y halo;

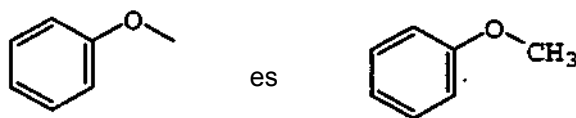
$K'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^9$  y  $NR^9$ ;

- 20  $L'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^{10}$  y  $NR^{10}$ ; y

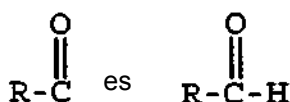
25 uno de  $R^9$  y  $R^{10}$  es hidro y el otro es un sustituyente seleccionado a partir de grupo que consiste en  $CO_2R^7$ ,  $C(O)N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $N(R^{13})COR^7$ ,  $N(R^{13})C(O)O^7$ ,  $N(R^7)C(O)O^7$ ,  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $C(O)R^7$ ,  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $C(O)O^7$ ,  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $NHC(O)O^7$ ,  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $SO_2NR^7$ , alquileo  $C_{1-3}$ - $OR^7$ ,  $CF_3$ , alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})$ ,  $SO_2$ -arilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})$ ,  $SO_2$ -heteroarilo, alquileo  $C_{1-3}$ -Oalquileo  $C_{1-3}$ -arilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})$ -alquileo  $C_{1-3}$ -arilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})$ -alquileo  $C_{1-3}$ -heteroarilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})C(O)R^7$ , alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ - $OR^2$ , alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})C(O)$ -arilo, alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})C(O)$ -alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})_2$ , alquileo  $C_{1-3}$ -N  $(R^{12})C(O)$ -heteroarilo y  $SR^7$ , en los que  $R^7$ ,  $R^{13}$ ,  $W'$ ,  $Y'$  y  $M'$  son según se definen previamente; a condición de que el compuesto no sea N-[6-(bencilpirid-2-il)]-N-(2-pirazinil)tiourea.

- 30 Como se usan en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, típicamente grupos metilo, grupos etilo y grupos propilo y butilo de cadena lineal y ramificada. A menos que se indique lo contrario, el grupo hidrocarburo puede

- contener hasta 20 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye "alquilo que forma puentes", es decir, un grupo hidrocarburo bicíclico o policíclico C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>, por ejemplo, norbornilo, adamantilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, o decahidronaftilo. Los grupos alquilo puede estar sustituidos, por ejemplo, con hidroxil(QH), halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino (N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>) y sulfonilo (SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>), en los que R<sup>a</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo y SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, o se toman dos grupos R<sup>a</sup> para formar un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituidos.
- El término "cicloalquilo" se define como un grupo hidrocarburo C<sub>3-8</sub> cíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclopentilo. "Heterocicloalquilo" se define de forma similar a cicloalquilo, e incluye grupos bicíclicos y policíclicos, salvo el anillo que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser sistemas de anillo saturados o parcialmente saturados sustituidos con, por ejemplo, uno a tres grupos, independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilenilo C<sub>1-3</sub>-OH, C(=O)NH<sub>2</sub>, MH<sub>2</sub>, oxo (=O), arilo, trifluoroetanoilo y OH. Los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente adicionalmente N-sustituidos con alquilenilo C<sub>1-3</sub>-arilo o alquilenilo C<sub>1-3</sub>-heteroarilo.
- El término "alquilenilo" se define de forma idéntica a "alquilo", salvo porque el sustituyente contiene enlace doble carbono-carbono.
- El término "alquinilo" se define de forma idéntica a "alquilo", salvo porque el sustituyente contiene enlace triple carbono-carbono.
- El término "alquilenilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Por ejemplo, el término "alquilenilo C<sub>1-3</sub>-C(O)OR" hace referencia a un grupo alquilo que contiene uno a tres átomos de carbono sustituidos con un grupo -C(O)OR. El grupo alquilenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de arilo, heteroarilo, y OR<sup>7</sup>, en el que R<sup>7</sup> se define más adelante.
- El término "halo" o "halógeno" se define en el presente documento para incluir flúor, bromo, cloro y yodo.
- El término "arilo", solo o en combinación, se define en el presente documento como un grupo aromático policíclico, preferentemente un grupo monocíclico o bicíclico aromático, por ejemplo, fenilo o naftilo. A menos que se indique de otro modo, un grupo "arilo" puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más, y en particular con uno a cuatro, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)COR<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(O)-OR<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(O)alquilenilo C<sub>1-3</sub>-C(O)R<sup>b</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(O)alquilenilo C<sub>1-3</sub>-C(O)O<sup>b</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(O)alquilenilo C<sub>1-3</sub>-OR<sup>b</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(O)alquilenilo C<sub>1-3</sub>-NHC(O)O<sup>b</sup>, N(R<sup>b</sup>)C(O)alquilenilo C<sub>1-3</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>, alquilenilo C<sub>1-3</sub>-OR<sup>b</sup> y SR<sup>b</sup>, en el que R<sup>b</sup> se seleccionó del grupo que consiste en hidro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halo, hidroxil, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup>, según se definen anteriormente. Grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2,4-metoxiclorofenilo y similares. Los términos "aril-alquilo C<sub>1-3</sub>" y "heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>" se definen como un grupo arilo o heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1-3</sub>.
- El término "heteroarilo" se define en el presente documento como un sistema de anillo monocíclico o anillo bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un nitrógeno, oxígeno, o átomo de azufre en un anillo aromático, y que puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más y en particular con uno a cuatro, sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>b</sup> y halo, en los que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son según se definen previamente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolol y tiadiazolilo.
- El término "hidroxil" se define como -OH.
- El término "anillo de 3 a 6 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a grupos alifáticos o aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos, incluyendo, pero no limitados a, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirimidinilo, y piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más, y en particular uno a tres, grupos ejemplificados anteriormente para grupos arilo.
- El contenido de átomos de carbono de restos que contienen hidrocarburos se indica por un subíndice que designa el número máximo y mínimo de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive.
- En las estructuras en el presente documento, para un enlace que carece de un sustituyente, el sustituyente es etilo, por ejemplo,



Cuando no está indicado ningún sustituyente como unido a un átomo de carbono en un anillo, se entiende que el átomo de carbono contiene el número apropiado de átomos de hidrógeno. Además, cuando no está indicado ningún sustituyente como unido a un grupo carbonilo o a un átomo de nitrógeno, por ejemplo, el sustituyente se entiende que es hidrógeno, por ejemplo,



y R-N es R-NH<sub>2</sub>.

La abreviatura "Me" es metilo. La abreviatura CO y C(O) es carbonilo (C=O)).

La notación N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, en la que x representa un carácter alfabético o numérico, tal como por ejemplo R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, y similares, se utiliza para denotar dos grupos R<sup>x</sup> unidos a un átomo de nitrógeno común. Cuando se usa en tal notación, el grupo R<sup>x</sup> puede ser el mismo o diferente, y puede estar seleccionado a partir del grupo R<sup>x</sup>.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula estructural (II) y (III), para uso de los compuestos y composiciones que contienen los compuestos en tratamiento terapéutico de una enfermedad o trastorno, y a procedimientos para preparar los compuestos e intermedios implicados en la síntesis de los compuestos de fórmula estructural (II) y (III).

Los compuestos útiles para la presente invención han demostrado actividad en inhibir Chk1 *in vitro*. Los compuestos de la presente invención han demostrado selectividad para Chk1 como frente a otras proteína cinasas incluyendo Cdc2, Chk2, Atr, ADN-PK, PKA y CaM KII.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para potenciar los efectos terapéuticos de radiación y/o los efectos quimioterapéuticos usados en el tratamiento de cánceres y otros trastornos de proliferación celular en seres humanos o animales. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para potenciar el tratamiento de tumores que se tratan de costumbre con un antimetabolito, por ejemplo, metotrexato o 5-fluorouracilo (5-FU). Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente quimioterapéutico que puede llevar a cabo roturas de ADN de cadena simple o de cadena doble o que puede bloquear replicación de ADN o proliferación celular. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con terapias que incluyen el uso de un anticuerpo, por ejemplo, herceptina, que tienen actividad en inhibir la proliferación de células cancerosas. De acuerdo con ello, cánceres tales como cánceres colorrectales, cánceres de cabeza y cuello, cánceres pancreáticos, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres de vejiga, cánceres de vulva, leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas de células renales, cánceres ováricos, tumores cerebrales, osteosarcomas, y carcinomas de pulmón, son susceptibles a tratamiento potenciado en combinación con los inhibidores de Chk1 de la invención.

Tumores o neoplasias incluyen crecimientos de células de tejido en los que la multiplicación de las células está incontrolada o es progresiva. Algunos de tales crecimientos son benignos, pero otros son llamados "malignos", y pueden conducir a la muerte del organismo. Las neoplasias malignas, o cánceres, se distinguen de los crecimientos benignos en que, además de presentar proliferación celular agresiva, pueden invadir tejidos adyacentes y metastatizar. Además, las neoplasias malignas se caracterizan por mostrar una mayor pérdida de diferenciación (mayor "desdiferenciación") y de organización relativa a otros tejidos y a tejidos circundantes. Esta propiedad se llama "anaplasia".

Las neoplasias tratables por la presente invención también incluyen tumores sólidos, es decir, carcinomas y sarcomas. Los carcinomas incluyen neoplasias malignas derivadas de células epiteliales que infiltran (por ejemplo, invaden) los tejidos circundantes y ocasionan metástasis. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados del tejido glandular, o de tejidos que forman estructuras glandulares reconocibles. Otra amplia categoría de cánceres incluye sarcomas, que son tumores cuyas células están embebidas en una sustancia fibrilar u homogénea, como el tejido conectivo embrionario. La invención también permite tratamiento de cánceres de los sistemas mieloides o linfoides, incluyendo leucemias, linfomas y otros cánceres que normalmente no están presentes como una masa tumoral, pero se distribuyen en los sistemas vasculares o linforreticulares.

La actividad de Chk1 se asocia con distintas formas de cáncer en, por ejemplo, oncología de adultos y pediátrica,

crecimiento de tumores sólidos/cánceres, carcinoma mixoide y carcinoma de células redondas, tumores localmente avanzados, cáncer metastático, sarcomas de los tejidos blandos humanos, incluyendo sarcoma de Ewing, metástasis cancerosas, incluyendo metástasis linfáticas, carcinoma de células escamosas, en particular de la cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas esofágico, carcinoma oral, cánceres de células sanguíneas, incluyendo mieloma múltiple, leucemias, incluyendo leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica y leucemia de células vellosas, linfomas de derrame (linfomas basados en cavidades corporales), linfoma tímico, cáncer pulmonar (incluyendo carcinoma de células pequeñas, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, cáncer del córtex adrenal, tumores productores de ACTH, tumores no de células pequeñas, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de células pequeñas y carcinoma ductal), cánceres gastrointestinales (incluyendo cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal y pólipos asociados con neoplasia colorrectal), cáncer pancreático, cáncer de hígado, cánceres urológicos (incluyendo cáncer de vejiga, tal como tumores de la vejiga superficiales primarios, carcinoma celular transicional invasivo de la vejiga, y cáncer de vejiga músculo-invasivo), cáncer de próstata, cánceres del tracto genital femenino (incluyendo carcinoma ovárico, neoplasias epiteliales peritoneales primarias, carcinoma cervical, cánceres endometriales uterinos, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, cáncer uterino y tumores sólidos en el folículo ovárico), enfermedades malignas del tracto genital masculino (incluyendo cáncer testicular y cáncer de pene), cáncer de riñón (incluyendo carcinoma de células renales), cáncer cerebral (incluyendo tumores cerebrales intrínsecos, neuroblastomas, tumores cerebrales astrocíticos, gliomas e tumor invasión celular tumoral metastática en el sistema nervioso central), cánceres óseos (incluyendo osteomas y osteosarcomas), cánceres de piel (incluyendo melanomas malignos, progresión tumoral de queratinocitos cutáneos humanos y cáncer de células escamosas), cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma y sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la presente invención también pueden potenciar la eficacia de los fármacos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Ejemplos de las enfermedades que pueden beneficiarse de terapia de combinación con compuestos adecuada para la presente invención son artritis reumatoide, vitiligo, granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso sistémico (SLE). El tratamiento de la artritis, de la granulomatosis de Wegener y del SLE a menudo implica el uso de terapias inmunosupresoras, tales como radiación ionizante, metotrexato y ciclofosfamida. Tales tratamientos inducen habitualmente, bien directamente o bien indirectamente, daño del ADN. La inhibición de la actividad de Chk1 dentro de las células inmunes ofensivas vuelve a las células más sensibles a control por estos tratamientos estándar. Psoriasis y vitiligo se tratan comúnmente con radiación ultravioleta (UV) en combinación con psoraleno. Los presentes agentes que dañan el ADN inducen el efecto de matar de UV y de psoraleno, e incrementan el índice terapéutico de este régimen de tratamiento. En general, los compuestos útiles en la presente invención pueden potenciar los compuestos de control de las células de enfermedades inflamatorias cuando están en combinación con fármacos inmunosupresores usados actualmente.

La presente invención incluye todos los estereoisómeros e isómeros geométricos posibles de los compuestos del presente uso y de fórmula estructural (I), (II) y (III). La presente invención incluye no sólo compuestos racémicos, sino también isómeros ópticamente activos. Cuando un compuesto de fórmulas estructurales (I), (II), o (III) se desea como un enantiómero individual, puede obtenerse bien por resolución del producto final o bien por síntesis estereoespecífica bien de material de partida isoméricamente puro o bien de un reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Z. Ma y cols., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un intermedio, o un material de partida puede lograrse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Adicionalmente, en situaciones donde los tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I), (II) y (III) son posibles, la presente invención está destinada a incluir todas las formas tautómeras de los compuestos. Como se demostró más adelante, los estereoisómeros específicos pueden presentar una capacidad excepcional para inhibir Chk1 en combinación con quimio o radioterapia con los efectos adversos que están asociados típicamente con tratamientos quimioterapéuticos o radioterapéuticos disminuidos.

Los profármacos de las composiciones de fórmulas estructurales (I), (II) y (III) también pueden existir. Esta firmemente establecido que un enfoque de profármacos, en el que un compuesto se derivatiza en una forma adecuada para formulación y/o administración y después se libera como un fármaco in vivo, se ha empleado con éxito para alterar temporalmente (es decir, biorreversiblemente) a las propiedades fisicoquímicas del compuesto (véase, H. Bundgaard, Ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam, (1985); R.B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, San Diego, capítulo 8, (1992); K.M. Hillgren y col., *Med. Res. Rev.*, 15, 83 (1995)).

Los compuestos de la presente invención pueden contener diversos grupos funcionales. Los grupos funcionales introducidos, si son deseados o necesarios, pueden modificarse para proporcionar un profármaco para dosis de formulación y/o de administración. Los profármacos adecuados incluyen, por ejemplo, derivados ácidos, como amidas, ésteres y similares. También se aprecia por aquellos expertos en la técnica que los N-óxidos pueden usarse como un profármaco.

Como se usa en el presente documento, el término sales farmacéuticamente aceptables hace referencia a compuestos utilizados en el presente documento de fórmula estructural (I), (II) y (III) que contienen restos ácidos y forman sales con cationes adecuados. Cationes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cationes de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o

magnesio). Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula estructural (I), (II) y (III), que contienen un centro básico, son sales de adición de ácidos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y sales de p-toluenosulfonato. A la luz de lo precedente, cualquier referencia a compuestos de la presente invención que aparezca en el presente documento está destinada a incluir compuestos de fórmula estructural (I), (II) y (III), así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar terapéuticamente como el producto químico puro, pero es preferible administrar compuestos de fórmula estructural (I), (II) y (III) como una formulación de composición farmacéutica. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona adicionalmente formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I), (II) y/o (III), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, conjuntamente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, con otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor de los mismos.

La inhibición de la cinasa de punto de control se mide típicamente usando un ensayo de dosis-respuesta en el que un sistema de ensayo sensible se pone en contacto con un compuesto de interés en un intervalo de concentraciones, incluyendo concentraciones en las que no se observa ningún efecto o se observa efecto mínimo, a través de concentraciones más altas en las que se observa un efecto parcial, hasta concentraciones saturantes en las que se observa un efecto máximo. Teóricamente, tales ensayos del efecto dosis-respuesta de compuestos inhibidores pueden describirse por una curva sigmoideal que expresa un grado de inhibición como una función de concentración. La curva también pasa teóricamente por un punto en el que la concentración es suficiente para reducir la actividad de la enzima de punto de control a un nivel que es el 50% de la diferencia entre actividad enzimática mínima y máxima en el ensayo. Esta concentración se define como la Concentración Inhibitoria (50%) o el valor de  $CI_{50}$ . La determinación de valores de  $CI_{50}$  se hace preferentemente usando técnicas de ensayo bioquímicas (acelulares) convencionales o técnicas de ensayos basadas en células.

Las comparaciones de la eficacia de los inhibidores a menudo se proporcionan con referencia a valores de  $CI_{50}$  comparativos, en los que una  $CI_{50}$  más alta indica que el compuesto de prueba es menos potente, y una  $CI_{50}$  más baja indica que el compuesto es más potente, que un compuesto de referencia. Los compuestos útiles en la presente invención demuestran un valor de  $CI_{50}$  de al menos 0,1 nM cuando se miden usando la cuantificación de dosis-respuesta. Los compuestos preferidos demuestran un valor de  $CI_{50}$  de menos de 10  $\mu$ M. Los compuestos más preferidos demuestran un valor de  $CI_{50}$  de menos de 500 nM. Compuestos más preferidos aún de la presente invención demuestran un valor de  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, menos de 100 nM, o menos de 50 nM.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen aquellos en los que el ingrediente activo se administra en una cantidad efectiva para lograr su propósito deseado. Más específicamente una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad efectiva para inhibir el desarrollo de, o para aliviar los síntomas existentes de, el sujeto que se está tratando. La determinación de la cantidad efectiva entra dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica, especialmente a la luz de la discusión detallada proporcionada en el presente documento.

Una "dosis terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto que resulta en lograr el efecto deseado. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos se puede determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente efectiva para el 50% de la población). La proporción de dosis entre efectos tóxicos y efectos terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como la proporción de  $DL_{50}$  frente a  $DE_{50}$ . Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos (es decir, una dosis tóxica que es sustancialmente más alta que la dosis efectiva). Los datos obtenidos se pueden usar en formular un intervalo de dosificación para usar en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente en un intervalo de hacer circular concentraciones que incluyen la  $DE_{50}$  con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación se escogen por el médico individual en vista de la condición del paciente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles de plasma del compuesto activo que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para incluir una o más citocinas, linfocinas, factores de crecimiento, u otros factores hematopoyéticos que pueden reducir efectos secundarios negativos que pueden surgir a partir de, o estar asociados con, la administración de la composición farmacéutica sola. Citocinas, linfocinas, factores de crecimiento, u otros factores hematopoyéticos especialmente útiles en composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, trombopoyetina, factor de células madre, eritropoyetina, angiopoyetinas, incluyendo Ang-1, Ang-2, Ang-4, Ang-Y, y/o el

polipéptido similar a angipopoyetina humano, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiogenina, proteína-1 morfogénica ósea (BMP-1), BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, receptor BMP IA, receptor BMP IB, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, receptor del factor neurotrófico ciliar, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocina 1, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocina 2, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocina 2, factor de crecimiento celular endotelial, endotelina 1, factor de crecimiento epidérmico, atrayente de neutrófilos derivado de epitelio, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 4, FGF 5, FGF 6, FGF 7, FGF 8, FGF 8b, FGF 8c, FGF 9, FGF 10, FGF ácido, FGF básico, receptor 1 de factor neurotrófico derivado de la línea celular glial, receptor 2 de factor neurotrófico derivado de la línea celular glial, proteína relacionada con el crecimiento, proteína relacionada con el crecimiento, proteína relacionada con el crecimiento, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, factor de crecimiento de hepatocitos, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento similar a insulina I, receptor del factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento similar a insulina II, proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina II, factor de crecimiento de queratinocitos, factor inhibidor de leucemia, receptor de factor inhibidor de leucemia, factor de crecimiento nervioso, receptor del factor de crecimiento nervioso, neurotrofina-3, neurotrofina-4, factor de crecimiento de placenta, factor de crecimiento de placenta 2, factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor A de crecimiento derivado de plaquetas, factor AA de crecimiento derivado de plaquetas, factor AB de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor B de crecimiento derivado de plaquetas, factor BB de crecimiento derivado de plaquetas, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, pre-factor estimulante de crecimiento de células B, factor de células madre, receptor de factor de células madre, factor de crecimiento transformante (TGF), TGF, TGF 1, TGF 1.2, TGF 2, TGF 3, TGF 5, TGF 1 latente, proteína de unión a TGF I, proteína de unión a TGF II, proteína de unión a TGF III, receptor de factor de necrosis tumoral tipo I, receptor de factor de necrosis tumoral tipo II, receptor de activador de plasminógeno de tipo urocinasa, factor de crecimiento endotelial vascular, y proteínas quiméricas y fragmentos biológicamente o inmunológicamente activos de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden estar conjugados o unidos a restos auxiliares que promueven cualquier propiedad de los compuestos que pueda ser beneficiosa en uso terapéutico. Tales conjugados puede potenciar la administración de los compuestos a un sitio anatómico particular o a una región de interés (por ejemplo, un tumor), permitir concentraciones terapéuticas mantenidas de los compuestos en células objetivo, alterar propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los compuestos, y/o mejorar el índice terapéutico o el perfil de seguridad de los compuestos. Los restos auxiliares adecuados incluyen, por ejemplo, aminoácidos, oligopéptidos, o polipéptidos, por ejemplo anticuerpos tales como anticuerpos monoclonales y otros anticuerpos manipulados; y ligandos naturales o sintéticos a receptores en células o tejidos objetivo. Otros auxiliares adecuados incluyen restos de ácido grasos o lípidos, para promover biodistribución o captación del compuesto por células objetivo (véase, por ejemplo, Bradley y cols., Clin. Cancer Res. (2001) 7:3229. El índice terapéutico de composiciones que comprende uno o más compuestos de la invención se puede incrementar por conjugación del/de los compuesto(s) con anticuerpos antitumorales como se describen anteriormente (por ejemplo, Pietersz y McKinzie, Immunol. Rev. (1992) 129: 57; Estela y cols., Science (1993) 261: 212; Rowlinson-Busza y Epenetos, Curr. Opin. Oncol. 1992; 4: 1142). El desarrollo de compuestos de la invención dirigidos a tumores potenciarían el beneficio terapéutico minimizando toxicidades inespecíficas potenciales que pueden resultar de tratamiento con radiación o quimioterapia. En otro aspecto, los inhibidores de la Chk1 y los radioisótopos o agentes quimioterapéuticos pueden conjugarse con la misma molécula de anticuerpos. Alternativamente, los anticuerpos específicos tumorales Chk1 inhibidores conjugados se pueden administrar antes, durante o después de la administración de anticuerpos antitumorales conjugados quimioterapéuticamente o de radioinmunoterapia.

Los compuestos de la presente invención pueden potenciar el beneficio terapéutico de tratamiento de radiación y quimioterapia, incluyendo quimioterapia de inducción, quimioterapia primaria (neoadyuvante) y tanto terapia de radiación coadyuvante como quimioterapia coadyuvante. Además, radiación y quimioterapia se indican frecuentemente como coadyuvantes para cirugía en el tratamiento de cáncer. El objetivo de radiación y la quimioterapia en el ajuste del coadyuvante es reducir el riesgo de la recurrencia y potenciar la supervivencia libre de enfermedad cuando el tumor primario se ha controlado. La quimioterapia se utiliza como un coadyuvante de tratamiento para colon, pulmón y cáncer de mama, frecuentemente cuando la enfermedad es metastática. La terapia de radiación coadyuvante está indicada en diversas enfermedades incluyendo cánceres de colon, de pulmón y de mama como se describe anteriormente. Por ejemplo, la radiación se usa frecuentemente tanto pre como post-cirugía como componente de la estrategia de tratamientos para carcinoma rectal. Los compuestos para la presente invención son por lo tanto particularmente útiles después de cirugía en el tratamiento del cáncer en combinación con la radio- y/o la quimioterapia.

Un compuesto de la presente invención también puede radiosensibilizar una célula. El término "radiosensibilizar", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a seres humanos o a otros animales en una cantidad terapéuticamente eficaz para aumentar la sensibilidad de las células a radiosensibilizarse a radiación electromagnética y/o para promover el tratamiento de las enfermedades que se tratan con radiación electromagnética. Las enfermedades que se tratan con radiación electromagnética incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas.

El tratamiento de radiación electromagnética de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento

también se contempla por la presente invención. Los términos "radiación electromagnética" y "radiación" como se utilizan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, radiación que tiene la longitud de onda de  $10^{-20}$  a 100 metros. Las radiaciones preferidas de la presente invención emplean la radiación electromagnética de: radiación gamma ( $10^{-20}$  a  $10^{-13}$  m), radiación de rayos X ( $10^{-12}$  a  $10^{-9}$  m), luz ultravioleta (10 nm a 400 nm), luz visible (400 nm a 700 nm), radiación infrarroja (700 nm a 1,0 mm) y radiación de microondas (1 mm a 30 cm).

Muchos protocolos de tratamiento de cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores activados por radiación electromagnética, por ejemplo, a los rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores de rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, miso-nidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FUdR), hidroxiaurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea la luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizante. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no están limitados a: derivados de hematoporfirina, PHOTOFRIN®, derivados de benzoporfirina, NPe6, etioporfirina de estaño (SnET2), feorbordina-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianona de cinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse conjuntamente con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos además del Chk1, tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo, compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno para las células objetivo, agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional, u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse en conjunción con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de células rojas, perfluorocarbonos (por ejemplo, FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de canales de calcio, pentoxifilina, compuestos de antiangiogenesis, hidralazina y L-BSO.

Los agentes quimioterapéuticos que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, hormonas y antagonistas de las mismas, radioisótopos, anticuerpos, así como productos naturales y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de la presente invención puede administrarse con antibióticos, tales como doxorrubicina y otros análogos de antraciclina, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, análogos de pirimidinas tales como 5-fluorouracilo, cisplatino, hidroxiaurea, taxol y sus derivados naturales y sintéticos, y similares. Como otro ejemplo, en el caso de tumores mixtos, tales como adenocarcinoma de la mama, donde los tumores incluyen células dependientes de gonadotropina y células independientes de la gonadotropina, el compuesto puede administrarse conjuntamente con leuprolida o goserelina (análogos de péptidos sintéticos de LH-HR). Otros protocolos antineoplásicos incluyen el uso de un compuesto inhibidor con otra modalidad de tratamiento, por ejemplo, cirugía o radiación, también se refieren en el presente documento como "modalidades anti-neoplásicas adjuntas". Ejemplos de agentes quimioterapéuticos útiles para la presente invención se enumeran en la siguiente tabla.

|                                         |                                   |                                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <b><u>Agentes alquilantes</u></b>       | <b><u>Epipodofilotoxinas</u></b>  | <b><u>Hormonas y antagonistas</u></b> |
| <b><u>Mostazas de nitrógeno</u></b>     | etopósido                         | <b><u>Adrenocorticosteroides/</u></b> |
| mecloretamina                           | tenipósido                        | <b><u>antagonistas</u></b>            |
| ciclofosfamida                          | <b><u>Antibióticos</u></b>        | prednisona y de floculación           |
| ifosfamida                              | actimomicina D                    |                                       |
| melfalán                                | daunomicina (rubidomicina)        | dexametasona                          |
| clorambucilo                            |                                   | ainoglutetimida                       |
| <b><u>Nitrosoureas</u></b>              | doxorrubicina (adriamicina)       | <b><u>Progestinas</u></b>             |
| carmustina (BCNU)                       |                                   | hidroxiprogesterona                   |
| lomustina, (CCNU)                       | mitoxantrona idarubicina          | caproato                              |
| semustina (metil-CCNU)                  | bleomicina splicamicina           | medroxiprogesterona                   |
| <b><u>Etilenimina/Metilmelamina</u></b> | (mitramicina) mitomicina C        | acetato acetato de megestrol          |
| trietilenomelamina                      | dactinomicina                     |                                       |
| (TEM)                                   | <b><u>Enzimas</u></b>             | <b><u>Estrógenos</u></b>              |
| trietileno                              | L-asparaginasa                    | dietilestilbestrol                    |
| tiofosforamida                          | <b><u>Respuesta biológica</u></b> | etinilestradiol/                      |
| (tiotepa)                               | <b><u>modificadores</u></b>       | equivalentes                          |
| hexametilmelamina                       | interferón-alfa                   | <b><u>Antiestrógeno</u></b>           |
|                                         |                                   | tamoxifeno                            |

|                                       |                                                 |                                             |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| (HMM, altretamina)                    | IL-2                                            | <u>Andrógenos</u>                           |
| <u>Alquilsulfonatos</u>               | G-CSF                                           | propionato de fluoximesterona testosterona/ |
| busulfán                              | GM-CSF                                          | equiva-                                     |
| <u>Triazinas</u>                      | <b><u>Agentes de Diferenciación</u></b>         | lentes                                      |
| dacarbazina (DTIC)                    | derivados del ácido retinoico                   | Antiandrógenos                              |
| <u>Antimetabolitos</u>                |                                                 | flutamida                                   |
| Análogos del Ácido Fólico             | <u>Radiosensibilizadores</u>                    | liberadora de gonadotropina                 |
| metotrexato                           | metronidazol                                    | análogos de hormonas                        |
| trimetrexato                          | misonidazol                                     | leuprolida                                  |
| Análogos de pirimidina                | desmetilmisonidazol                             | <u>No esteroideos</u>                       |
| 5-fluorouracilo                       | pimodidazol                                     | <u>antiandrógenos</u>                       |
| fluorodesoxiuridina                   | etanidazol                                      | flutamida                                   |
| gemcitabina                           | nimorazol                                       | <u>Fotosensibilizadores</u>                 |
| Arabinósido de citosina               | RSU 1069                                        | hematoporfirina                             |
| (AraC, citarabina)                    | EO9                                             | derivados                                   |
| 5-azacitidina                         | RB 6145                                         | Fotofrina <sup>®</sup>                      |
| 2,2'-difluorodesoxicitidina           | SR4233                                          | benzoporfirina                              |
|                                       | nicotinamida                                    | derivados                                   |
| Análogos de purina                    | 5-bromodesoxiuridina                            | Npe6                                        |
| 6-mercaptopurina                      | 5-yododesoxiuridina                             | etioporfirina de estaño (SnET2)             |
| 6-tioguanina                          | bromodesoxicitidina                             | feoborid-a                                  |
| azatioprina                           | <b><u>Agentes misceláneos</u></b>               | bacterioclorofila-a                         |
| 2'-desoxicoformicina                  | <u>Complejos de coordinación de</u>             | naftalocianinas                             |
| (pentostatina)                        | <u>platino</u>                                  | ftalocianinas                               |
| eritrohidroxinoniladenina (EHNA)      | carboplatino de cisplatino                      | ftalocianinas de cinc                       |
|                                       |                                                 |                                             |
| fosfato de fludarabina                | <u>Antracenodiona</u>                           |                                             |
| 2-clorodesoxiadenosina                | mitoxantrona                                    |                                             |
| (cladribina, 2-CdA)                   | <u>Urea sustituida</u>                          |                                             |
| <b><u>Topoisomerasa de tipo I</u></b> | hidroxiurea                                     |                                             |
| <b><u>Inhibidores</u></b>             | <u>Derivados de metilhidrazina</u>              |                                             |
| camptotecina                          |                                                 |                                             |
| topotecán                             | N-metilhidrazina (MIH)                          |                                             |
| irinotecán                            | procarbazina                                    |                                             |
| <b><u>Productos naturales</u></b>     | <u>Supresores adrenocorticales</u>              |                                             |
| <u>Fármacos antimetabólicos</u>       |                                                 |                                             |
| paclitaxel                            | mitotano (o,p'-DDD)                             |                                             |
| Alcaloides de la vinca                | ainoglutetimida                                 |                                             |
| vinblastina (VLB)                     | <u>Citocinas</u>                                |                                             |
| vincristina                           | interferón ( $\alpha$ , ( $\beta$ , $\gamma$ )) |                                             |
| vinorelbina                           | interleucina-2                                  |                                             |
| Taxotere <sup>®</sup> (docetaxel)     |                                                 |                                             |
| estramustina                          |                                                 |                                             |
| fosfato de estramustina               |                                                 |                                             |

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que son especialmente útiles en conjunción con radiosensibilizadores incluyen, por ejemplo, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, doxorrubicina, (interferón alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecán, docetaxel paclitaxel, topotecán y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

5

Como se apreciará por las personas especializadas en la técnica, la referencia en el presente documento a tratamiento se extiende a profilaxis, así como a tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Se apreciará

adicionalmente que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para usar en tratamiento varía con la naturaleza de la afección que se está tratando, y con la edad y la condición del paciente, y se determinará definitivamente por el médico o veterinario que atiende. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento en humanos adultos están típicamente en el intervalo de 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día. La dosis deseada se puede administrar convenientemente en una dosis individual, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real más adecuado para un paciente individual y la dosificación varía con la edad, peso, y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que se necesiten dosificaciones más altas o más bajas, y tales casos están dentro del alcance de la presente invención.

Las formulaciones de la presente invención puede administrarse en una forma estándar para el tratamiento de las enfermedades indicadas, tales como oralmente, parenteralmente, transmucosalmente (por ejemplo, administración sublingualmente o por la ruta bucal), tópicamente, transdérmicamente, rectalmente, por medio de inhalación (por ejemplo, inhalación nasal o pulmonar profunda). La administración parenteral incluye, pero no se limita a intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular. La administración parenteral también puede llevarse a cabo usando una técnica de alta presión, como POWDERJECT™.

Para administración oral, incluyendo administración bucal, la composición puede estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto, mucílago de maíz, o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio, o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata de o glicolato de sodio almidón), o agentes humectantes (por ejemplo, sulfato de lauril sodio). Los comprimidos pueden estar revestidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse dentro de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos puede presentarse como un producto en seco para constitución con agua o con otro vehículo antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, por ejemplo agentes de suspensión, tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, estearato de gel de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que puede incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol y alcohol etílico; y conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo y ácido sórbico.

Tales preparaciones se pueden formular también como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las composiciones para inhalación se pueden proporcionar típicamente en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las formulaciones tópicas y transdérmicas típicas comprenden vehículos acuosos o no acuosos convencionales, tales como gotas para los ojos, cremas, pomadas, lociones y pastas, o están en forma de un esparadrapo medicada, parche medicado, o membrana medicada.

Además, las composiciones de la presente invención puede formularse para administración parenteral por inyección o por infusión continua. Las formulaciones para inyección puede estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril, libre de pirogeno) antes de su uso.

Una composición de conformidad con la presente invención también se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga duración pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por subcutáneamente o intramusculamente) o por inyección intramuscular. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales adecuados o hidrófobos (por ejemplo, una emulsión en un aceite aceptable), resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (por ejemplo, una sal moderadamente soluble).

Para uso veterinario, se administró un compuesto de fórmula (I), o una sal no tóxica del mismo, como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal.. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración que sea más apropiada para un animal particular.

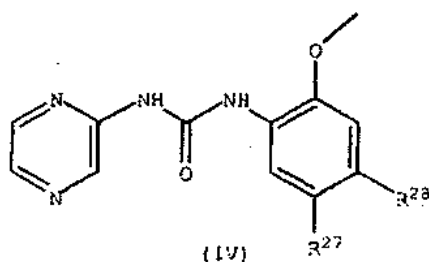
Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (II), o conjuntamente con un diluyente farmacéuticamente aceptable o un vehículo del mismo. También está proporcionado un procedimiento de preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula

(II) que comprende mezclar un compuesto de fórmula (II) conjuntamente con un diluyente aceptable o un vehículo para ello.

Ejemplos específicos, no limitantes de fórmula estructural (II) se proporcionan más adelante, la síntesis de los cuales se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos expuestos más adelante.

- 5 Para la facilidad de comprensión, un compuesto que tiene una estructura particular se identifica por el número de compuesto correspondiente proporcionado en las siguientes tablas resumiendo algunos de los compuestos útiles en el procedimiento. Por ejemplo, la estructura identificada como Compuesto 1 es un compuesto de fórmula estructural (IV), en el que  $R^{27}$  es hidrógeno y  $R^{28}$  es  $-C(O)NH(CH_2)_2(2\text{-N-metilpirrolidilo})$ .

Los compuestos adecuados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

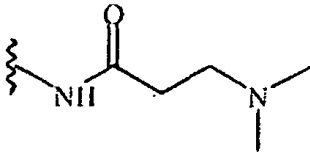
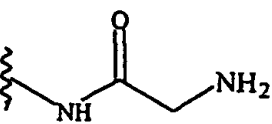
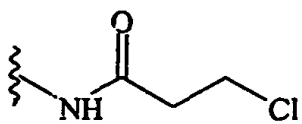
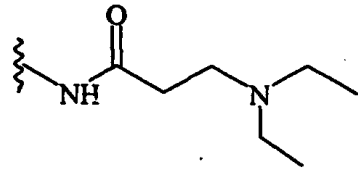
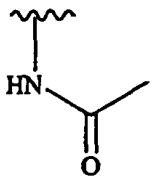
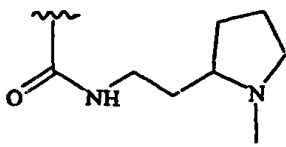
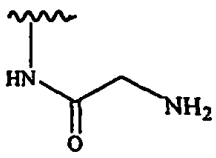
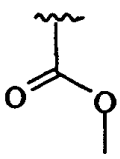


10

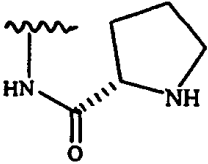
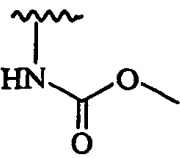
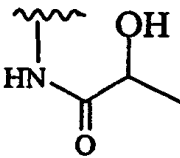
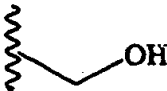
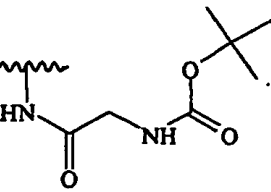
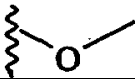
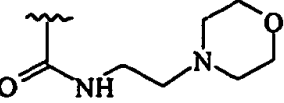
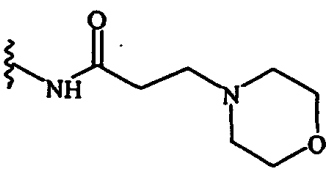
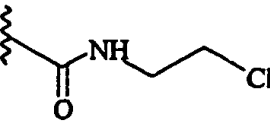
| N.º de Compuesto | $R^{27}$ | $R^{28}$ |
|------------------|----------|----------|
| 1                | H        |          |
| 2                | H        |          |
| 3                | H        |          |
| 4                | H        |          |
| 5                | H        |          |

15

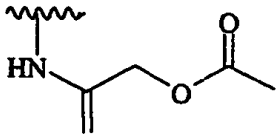
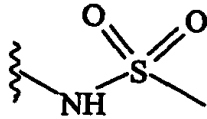
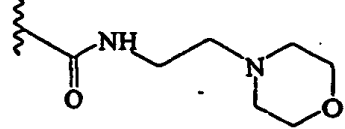
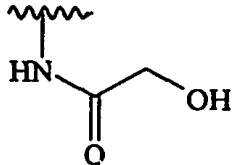
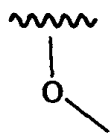
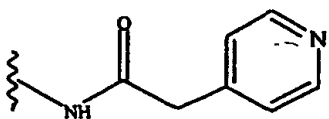
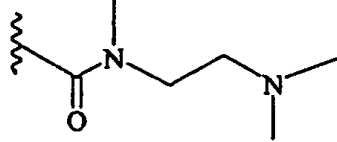
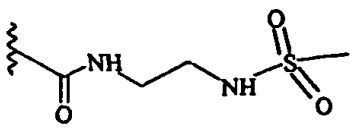
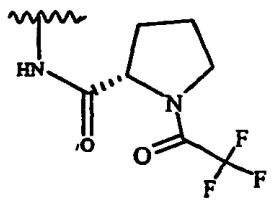
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup>                                                                     |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 6                | H                                                                                   |   |
| 7                | H                                                                                   |   |
| 8                | H                                                                                   |   |
| 9                | H                                                                                   |  |
| 10               |  | H                                                                                   |
| 11               |  | H                                                                                   |
| 12               | CH <sub>3</sub>                                                                     | H                                                                                   |
| 13               |  | H                                                                                   |
| 14               |                                                                                     | H                                                                                   |
| 15               |  | H                                                                                   |

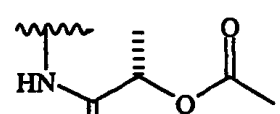
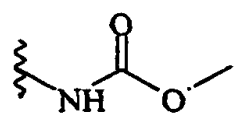
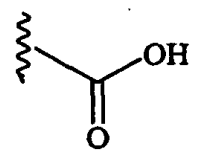
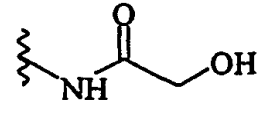
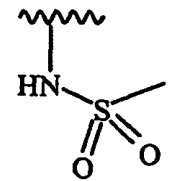
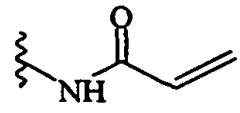
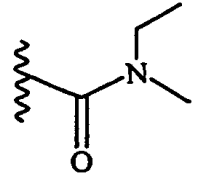
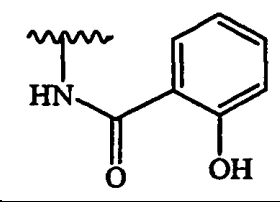
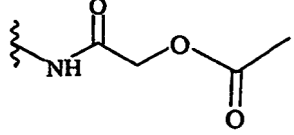
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup>                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 16               |    | H                                                                                    |
| 17               |    | H                                                                                    |
| 18               |    | H                                                                                    |
| 19               | H                                                                                   |   |
| 20               |  | H                                                                                    |
| 21               | Cl                                                                                  |  |
| 22               |  | H                                                                                    |
| 23               | Cl                                                                                  | H                                                                                    |
| 24               | H                                                                                   |  |
| 25               | H                                                                                   |  |

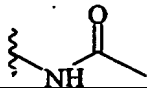
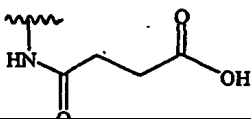
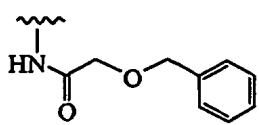
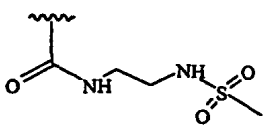
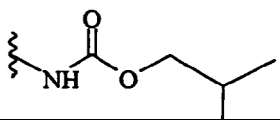
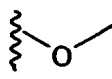
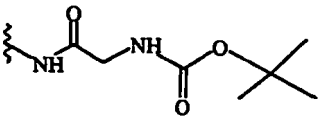
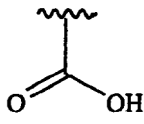
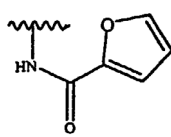
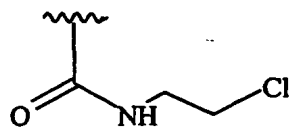
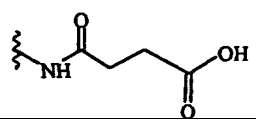
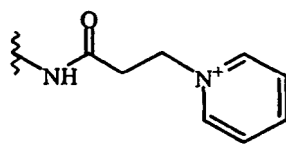
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup>                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 26               |    | H                                                                                    |
| 27               | H                                                                                   |    |
| 28               | H                                                                                   |    |
| 29               | H                                                                                   | Cl                                                                                   |
| 30               |   | H                                                                                    |
| 31               |  | H                                                                                    |
| 32               | H                                                                                   | NH <sub>2</sub>                                                                      |
| 33               | H                                                                                   |  |
| 34               | H                                                                                   |  |
| 35               | H                                                                                   |  |
| 36               |  | H                                                                                    |

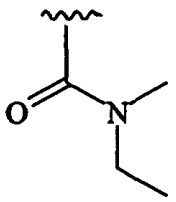
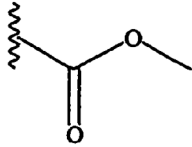
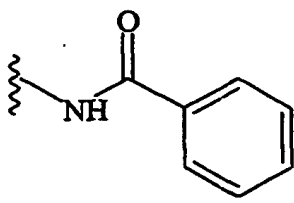
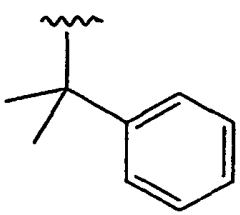
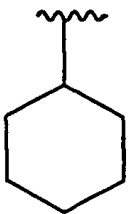
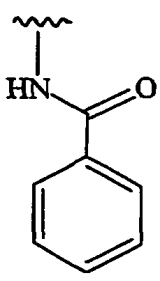
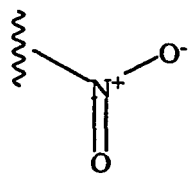
(continuación)

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    | H                                                                                    |
| 38 | H                                                                                   | H                                                                                    |
| 39 | H                                                                                   |    |
| 40 | H                                                                                   |    |
| 41 | H                                                                                   |   |
| 42 |  | H                                                                                    |
| 43 | H                                                                                   |  |
| 44 | H                                                                                   |  |
| 45 |  | H                                                                                    |
| 46 | H                                                                                   |  |

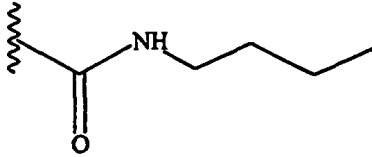
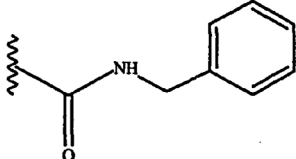
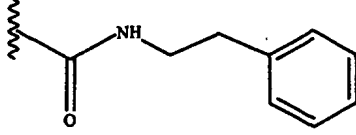
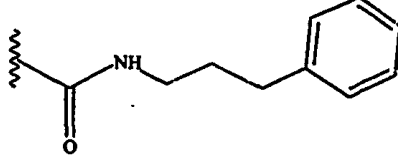
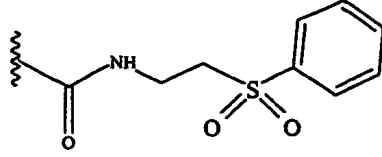
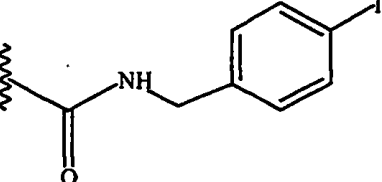
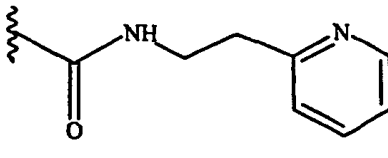
(continuación)

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 | H                                                                                   |    |
| 48 |    | H                                                                                    |
| 49 |    | H                                                                                    |
| 50 |    | H                                                                                    |
| 51 |   | H                                                                                    |
| 52 | H                                                                                   |  |
| 53 | H                                                                                   |  |
| 54 |  | H                                                                                    |
| 55 |  | H                                                                                    |
| 56 |  | H                                                                                    |
| 57 | H                                                                                   |  |
| 58 | H                                                                                   |  |

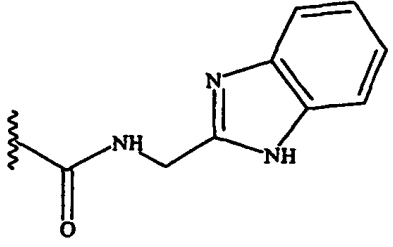
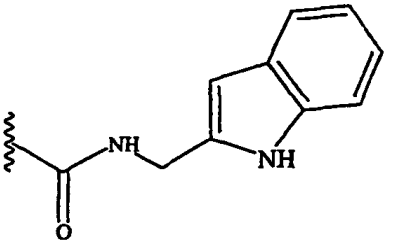
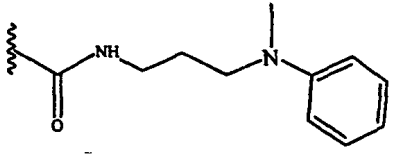
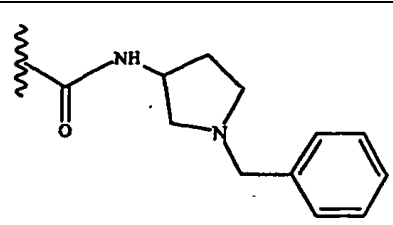
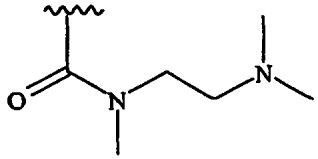
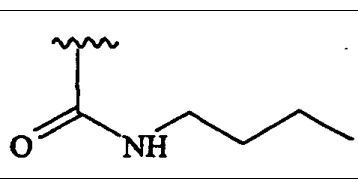
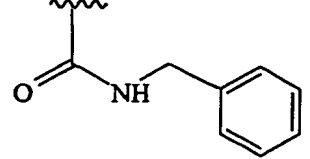
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup>                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 59               |    | H                                                                                    |
| 60               | H                                                                                   |    |
| 61               | H                                                                                   |   |
| 62               |  | H                                                                                    |
| 63               |  | H                                                                                    |
| 64               |  | H                                                                                    |
| 65               | H                                                                                   |  |

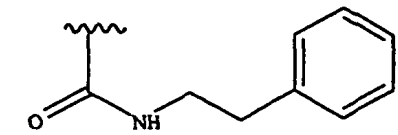
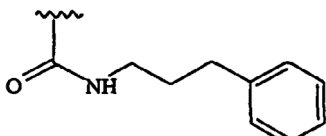
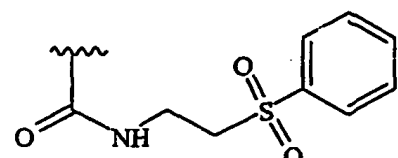
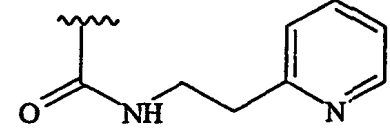
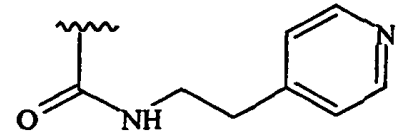
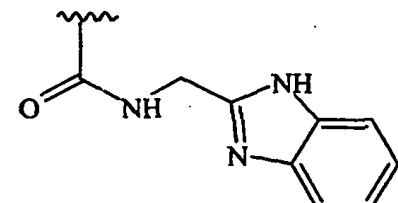
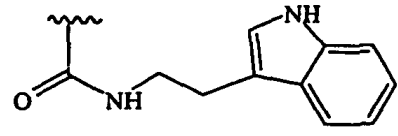
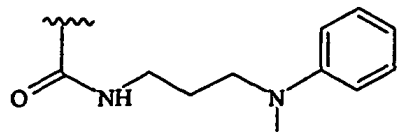
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup> | R <sup>28</sup>                                                                                                                  |
|------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66               | H               | <br><chem>CCCCNC(=O)C</chem>                   |
| 67               | H               | <br><chem>c1ccccc1CNCC(=O)C</chem>             |
| 68               | H               | <br><chem>c1ccccc1CCNCC(=O)C</chem>            |
| 69               | H               | <br><chem>c1ccccc1CCCNCC(=O)C</chem>         |
| 70               | H               | <br><chem>c1ccccc1S(=O)(=O)CCNCC(=O)C</chem> |
| 71               | H               | <br><chem>Ic1ccc(CNCC(=O)C)cc1</chem>        |
| 72               | H               | <br><chem>c1cccnc1CCCNCC(=O)C</chem>         |

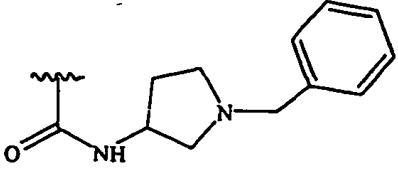
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup>                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 73               | H                                                                                   |    |
| 74               | H                                                                                   |    |
| 75               | H                                                                                   |   |
| 76               | H                                                                                   |  |
| 77               |  | H                                                                                    |
| 78               |  | H                                                                                    |
| 79               |  | H                                                                                    |

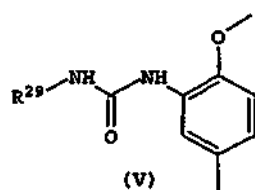
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                     | R <sup>28</sup> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 80               |    | H               |
| 81               |    | H               |
| 82               |    | H               |
| 83               |   | H               |
| 84               |  | H               |
| 85               |  | H               |
| 86               |  | H               |
| 87               |  | H               |

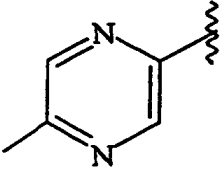
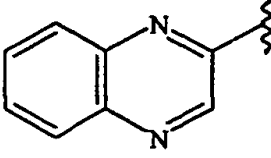
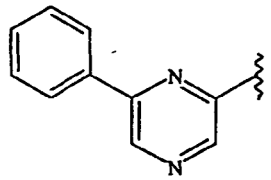
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>27</sup>                                                                   | R <sup>28</sup> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 88               |  | H               |

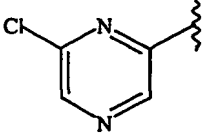
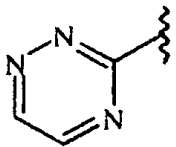
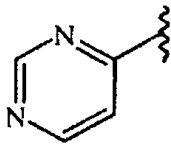
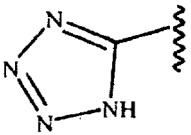
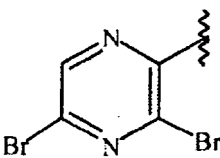
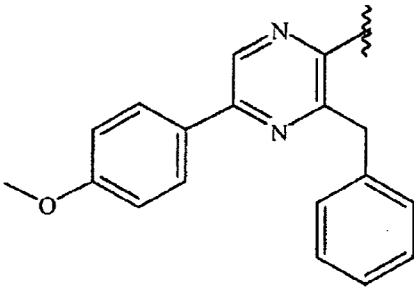
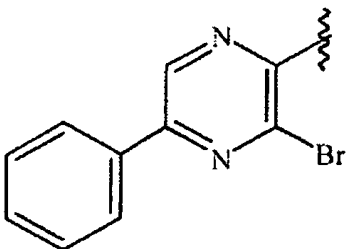
Sustituciones de Heteroanillo:



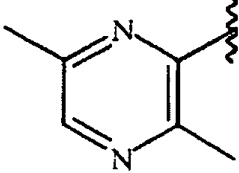
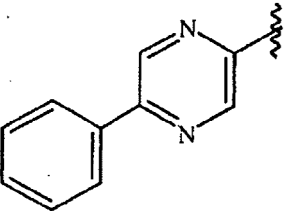
5

| N.º de Compuesto | R <sup>29</sup>                                                                     |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 89               |  |
| 90               |  |
| 91               |  |

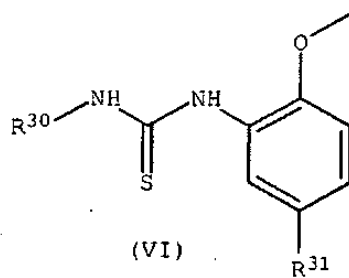
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>29</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92               | <br>A pyrimidine ring with a chlorine atom at position 2 and a wavy line at position 5.                                           |
| 97               | <br>A 1,2,4-triazine ring with a wavy line at position 2.                                                                         |
| 98               | <br>A 1,2,4-triazine ring with a wavy line at position 2.                                                                         |
| 99               | <br>A 1,2,4-triazole ring with a wavy line at position 2.                                                                        |
| 100              | <br>A pyrimidine ring with bromine atoms at positions 2 and 6, and a wavy line at position 4.                                   |
| 101              | <br>A pyrimidine ring with a wavy line at position 2, a benzyl group at position 4, and a 4-methoxyphenyl group at position 6. |
| 102              | <br>A pyrimidine ring with a wavy line at position 2, a bromine atom at position 4, and a phenyl group at position 6.          |

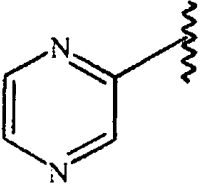
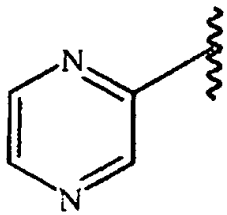
(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>29</sup>                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 103              |  |
| 104              |  |

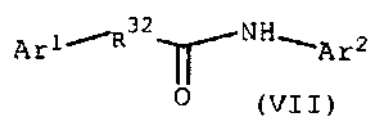
Compuestos de Tiourea:

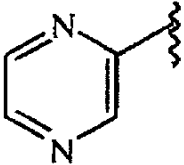
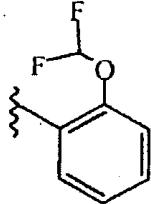
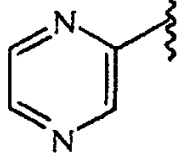
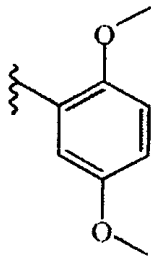
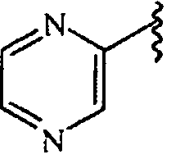
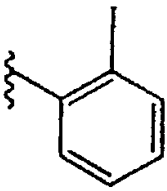
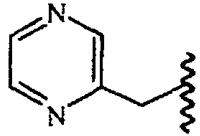
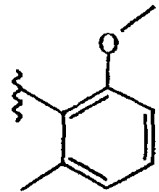
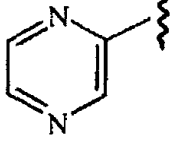
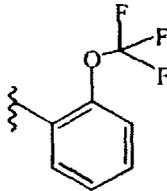


5

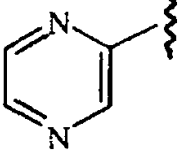
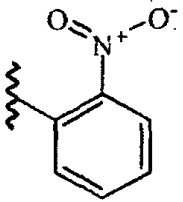
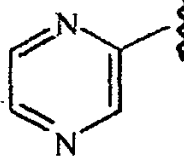
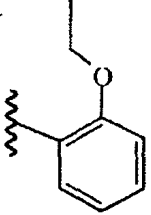
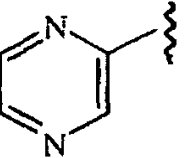
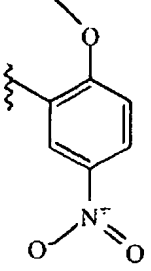
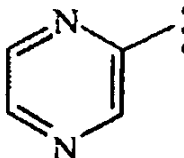
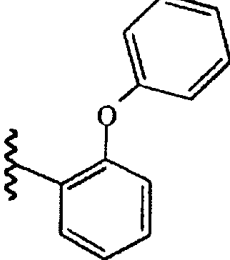
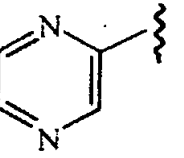
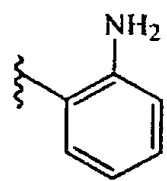
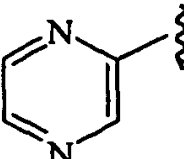
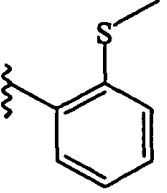
| N.º de Compuesto | R <sup>30</sup>                                                                     | R <sup>31</sup> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 113              |  | H               |
| 114              |  | Cl              |

Clase Miscelánea:



| N.º de Compuesto | R <sup>32</sup> | Ar <sup>1</sup>                                                                     | Ar <sup>2</sup>                                                                      |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 115              | -N(H)-          |    |    |
| 117              | -N(H)-          |   |   |
| 119              | -N(H)-          |  |  |
| 151              | -N(H)-          |  |  |
| 152              | -N(H)-          |  |  |

(continuación)

| N.º de Compuesto | R <sup>32</sup> | Ar <sup>1</sup>                                                                     | Ar <sup>2</sup>                                                                      |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 157              | -N(H)-          |    |    |
| 158              | -N(H)-          |    |    |
| 159              | -N(H)-          |   |   |
| 162              | -N(H)-          |  |  |
| 164              | -N(H)-          |  |  |
| 165              | -N(H)-          |  |  |

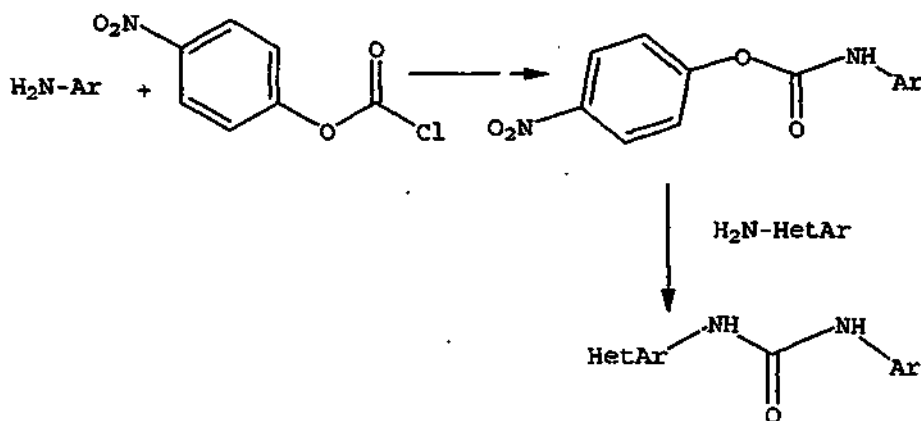
Algunos compuestos preferidos incluyen los N<sup>os</sup> de Compuesto 2, 4, 6, 12, 72, 76, 83, 84, 88, 89 y 90.

Generalmente, los compuestos de fórmulas estructurales (I), (II) y (III), incluyendo aquellos de fórmulas (IV), (V), (VI) y (VII), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis. En el esquema descrito a continuación, se entiende en la técnica que los grupos protectores pueden emplearse donde sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química de síntesis. Estos grupos protectores se retiran en las etapas finales de la síntesis en condiciones básicas, ácidas o hidrogenolíticas que son fácilmente patentes para aquellos expertos en la técnica. Empleando manipulación y protección apropiadas de cualesquiera funcionalidades químicas, la síntesis de compuestos de fórmulas estructurales (I), (II), y (III) no expuesta específicamente se puede llevar a cabo por procedimientos análogos a los esquemas expuestos más adelante.

A menos que se destaque otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las reacciones y fracciones cromatográficas se analizaron por cromatografía en capa fina sobre 250 mm de placas de gel de sílice, se visualizaron con luz UV (ultravioleta) y con tinción de I<sub>2</sub> (yodo). La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando Biotage 40M de gel de sílice (malla 230-400). Los productos y los intermedios se purificaron por cromatografía ultrarrápida o por HPLC en fase reversa.

Como se ilustra a continuación, los compuestos de fórmulas estructurales generales (I) y (II) pueden estar preparados por los siguientes esquemas de síntesis.

Esquema General 1



En general, una arilamina representada por la fórmula Ar-NH<sub>2</sub> se hace reaccionar con aproximadamente 0,75-1,25 equivalentes molares de cloruro de 4-nitrofenilo.

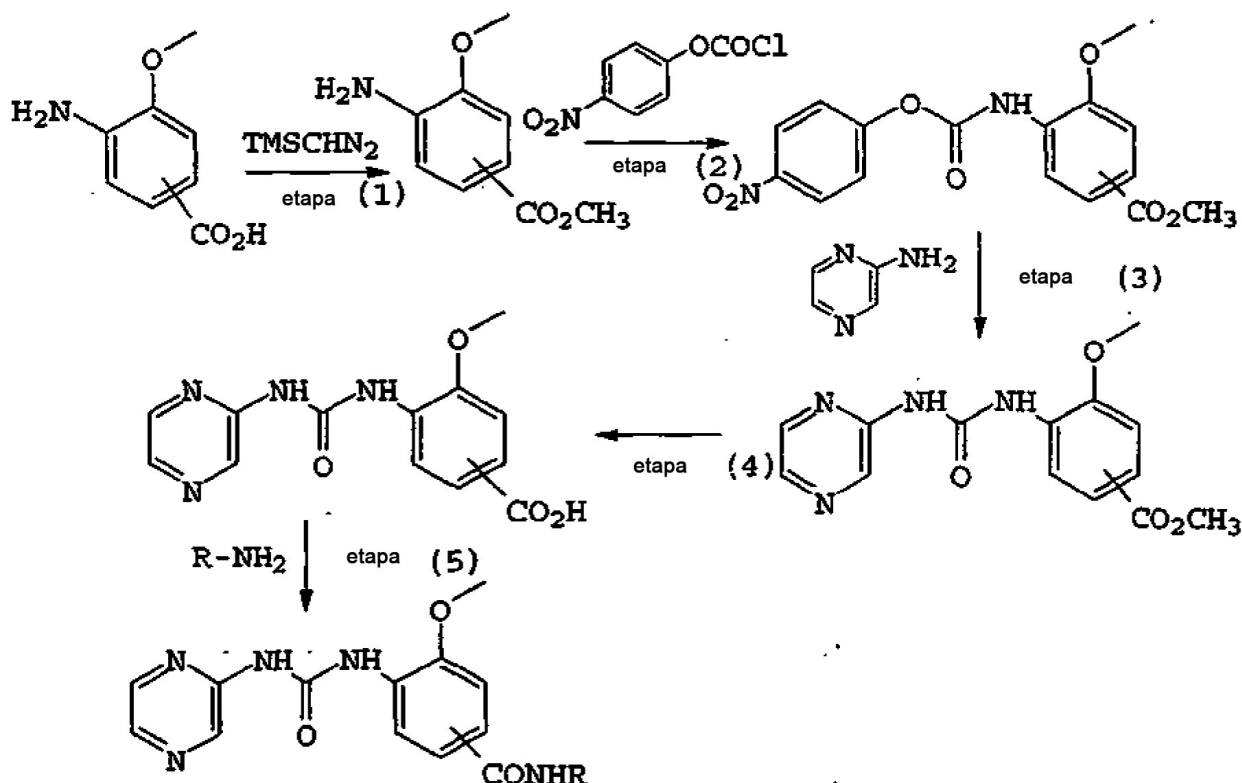
La reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno (N<sub>2</sub>) y se mantiene típicamente a temperatura baja (aproximadamente 0°C). El producto resultante se trata con aproximadamente 0,75-1,25 equivalentes molares de una heteroarilamina representada por la fórmula HetAr-NH<sub>2</sub>, preferentemente en una atmósfera inerte a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), proporcionando un compuesto de urea disustituida con arilpirazina en bruto.

Una ilustración más particular para los compuestos de preparación de fórmulas (I) y (II) estándar puede incluir, por ejemplo, el Esquema General 2 siguiente.

#### **Etapas (1): Esterificación de Diazometano TMS**

A una solución enfriada (alrededor de 0°C), agitada de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (5,0 g; 30 mmoles) en metanol seco (150 ml) se añadió diazometano de trimetilsililo (60 ml de solución 2,0 M en hexanos, 120 mmol) lentamente durante 1 hora. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con carbonato de sodio acuoso al 10% y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró en el vacío para proporcionar el éster deseado como un sólido blanquecino (rendimiento del 94%).

Esquema General 2

**Etapa (2): Procedimiento de p-nitrofenilcarbamato**

A una solución agitada, enfriada (sobre 0°C) de metil-3-amino-4-metoxibenzoato (5,0 g; 27,6 mmol) en diclorometano seco (175 ml) se añadió piridina (2,34 ml; 29 mmol) seguida por clorocarbamato de 4-nitrofenilo (5,8 g; 27,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno (N<sub>2</sub>). Después de agitar durante 8 horas, la reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 X 200 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 X 200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se diluyó con acetato de etilo y hexanos (sobre 800 ml) hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió en un embudo Buchner con succión y se secó al aire proporcionando el carbamato deseado como un sólido blanco (rendimiento al 70%).

**Etapa (3): Procedimiento de Acoplamiento de Carbamato**

A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-benzoico (30 g; 8,7 mmol) en N-metilpirrolidina (50 ml) seca se añadió la aminopirazina (0,84 g; 8,8 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 horas, después se dejó enfriar a la temperatura ambiente. La dilución con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) proporcionó la urea deseada como un sólido blanco (rendimiento del 54%).

**Etapa (4): Procedimiento de Hidrólisis de Hidróxido de Litio**

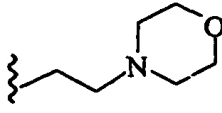
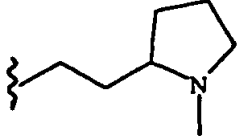
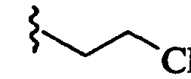
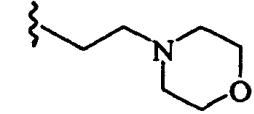
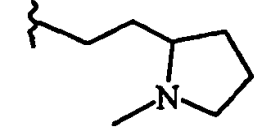
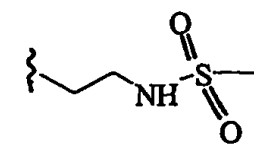
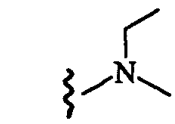
A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico (1,0 g; 3,3 mmol) en metanol (35 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso (5 ml de una solución 2N; 10 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 67°C durante 15 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó después con agua (100 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 X 100 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 5,2 con ácido clorhídrico acuoso 2N y el precipitado resultante se recogió en un embudo de Buchner con succión y se secó al aire para proporcionar el ácido deseado como un sólido blanco.

**Etapa (5): Procedimiento de Acoplamiento HBTU**

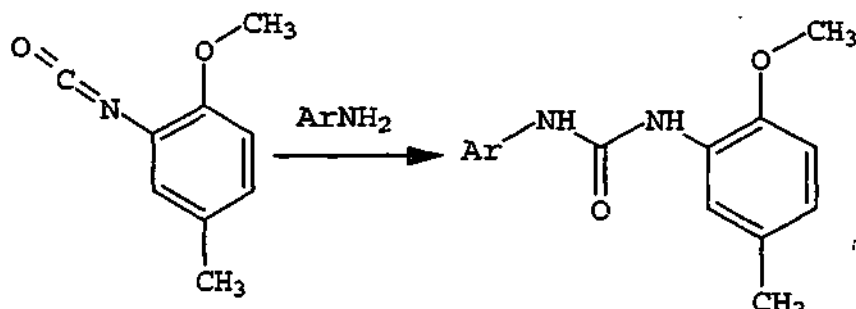
A una solución agitada del ácido (30 mg; 0,11 mmol) en N-metilpirrolidona seca (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-benzotrazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU; 45 mg; 0,12 mmol), 4-(2-aminoetil)-morfolina (15,7 l; 0,12 mmol) y amina de diisopropiletilo (34 l, 0,2 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó 5 horas, después se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y carbonato de sodio acuoso al 10% (30 ml). Después de agitar eléctricamente a temperatura ambiente durante 15 minutos, el precipitado se recogió en un

embudo Buchner con succión y se secó al aire proporcionando la amida deseada como un sólido blanco (rendimiento del 59%).

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento general descrito que acompaña al Esquema General 2, pero sustituyendo el grupo R más adelante por el grupo R mostrado en el Esquema General 2:

| N.º<br>Compuesto | de grupo R                                                                          | Caracterización                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22               |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,15 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 3,96 (sa, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 6H), 3,29 (t, 2H), 3,10 (t, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 401,2 (M+1).                                                                            |
| 11               |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,14 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,53 (sa, 1H), 3,33 (d, 2H), 3,21 (sa, 1H), 3,02 (sa, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (sa, 1H), 2,13 (sa, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 399,2 (M+1). |
| 25               |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,20 (sa, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,31-8,26 (M, 2H), 8,21 (sa, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,56 (t, 3H).                                                                                                                                                                      |
| 28               |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,22 (sa, 1H), 8,90 (sa, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 3,97 (sa, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 6H), 3,30 (t, 2H), 3,11 (t, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 401,1 (M+1).                                                                                |
| 1                |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,20 (sa, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,23 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,91 (c, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,60 (c, 1H), 1,43 (c, 1H).<br>EMBR (IEP, positivo) m/e 399,0 (M+1).                                       |
| 35               |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 10,21 (sa, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,48 (sa, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,50 (sa, 1H), 7,46 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (c, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,83 (s, 3H).<br>EMBR (IEP, positivo) m/e 409,0 (M+1).                                                                            |
| 44               |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) d 11,47 (sa, 1H), 8,48 (sa, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25-8,23 (M, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,38 (sa, 2H), 3,04 (sa, 3H), 1,21 (sa, 3H).<br>EMBR (IEP, positivo) m/e 330,0 (M+1).                                                                                              |

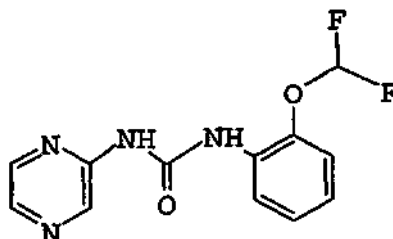
Esquema General 3

**Procedimiento de Isocianato:**

5 A una solución agitada de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato (43 ml; 0,3 mmol) en dicloroetano seco (0,4 ml) se añadió 2-aminoquinoxalina (43,5 mg; 0,3 mmol) en un vial de reacción en una atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó a 80°C durante toda una noche (14 horas). La mezcla de reacción se filtró después, y el residuo se lavó con diclorometano proporcionando la urea deseada como un sólido blanco (rendimiento del 91%).

Los siguientes compuestos se elaboraron usando el procedimiento descrito que acompaña al Esquema General 3, pero sustituyendo el grupo Ar en la tabla a continuación del grupo Ar en el Esquema General 3:

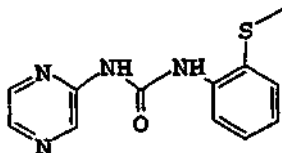
| N.º Compuesto | de grupo Ar | Caracterización                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90            |             | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) $\delta$ 11,65 (sa, 1H), 10,58 (sa, 1H), 10,58 (sa, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84–7,80 (m, 2H), 7,65 (c, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).<br>EMBR (IEP, positivo) m/e 309,1 (M+1).                                                    |
| 97            |             | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ DMSO) $\delta$ 11,29 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (c, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).<br>EMBR (IEP, positivo) m/e 259,0 (M+1).                                                                                                                      |
| 91            |             | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_6$ $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 11,12 (sa, 1H), 8,61 (sa, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04–8,01 (m, 2H), 7,55–7,50 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 335,2 (M+1).                                                                     |
| 12            |             | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 10,10 (s, 1H), 10,00 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).<br>RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 151,5, 149,3, 146,0, 140,9, 137,2, 135,2, 129,2, 127,7, 122,7, 119,5, 110,8, 55,9, 20,5 |

**Ejemplos****Ejemplo 1****Preparación del Compuesto 115**

## 5    1-[2-(1,1-difluorometoxi)-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

Se hicieron reaccionar durante 6 horas 2-(difluorometoxi)fenilisocianato (1,0 g, 5,4 mmol) y aminopirazina (0,51 g, 5,4 mmol) en dimetoxietano a reflujo (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío (765 mg, 50%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,49 (s ancho, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,83 (s, 1 H), 8,35-8,24 (m, 3H), 7,53-7,00 (m, 4H).

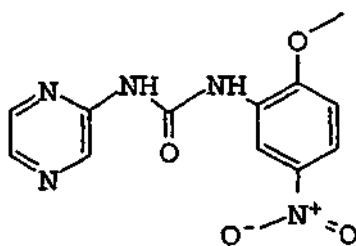
10

**Ejemplo 2****Preparación del Compuesto 165**

## 15    1-(2-metilsulfanilfenil)-3-pirazin-2-il-urea

Se hicieron reaccionar durante 16 horas en dimetoxietano a reflujo (40 ml) 2-(metiltiofenil)-isocianato (1,0 g, 6,1 mmol) y aminopirazina (0,58 g, 6,1 mmol). El producto precipitó en la mezcla de reacción enfriada y se recogió por filtración, se lavó con dimetoxietano y se secó a vacío (715 mg, 45%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,35 (s ancho, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29, (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 2,43 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 151,8, 149,2, 140,5, 137,5, 137,3, 135,2, 130,1, 127,1, 126,9, 123,7, 121,4, 16,5.

20

**Ejemplo 3****Preparación del Compuesto 159**

25

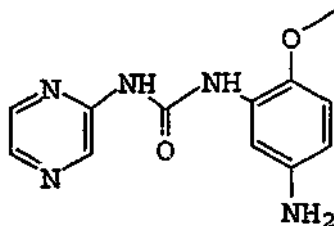
## 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-pirazin-2-il-urea

Una mezcla de isocianato de 2-metoxi-5-nitrofenilo (5,0 g, 25 mmol) y aminopirazina (2,5 g, 26 mmol) en

tetrahidrofurano (THF, 250 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas. El producto se precipitó en la mezcla de reacción enfriada y se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío (4,3 g, 57%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) (mezcla de rotámeros)  $\delta$ : 10,38 (s ancho, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,39, 8,88 (2 singletes, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,98-8,25 (m, 1H), 7,97-7,84 (m, 1H), 4,05, 4,03 (2 singletes, relación 77:28, 3H).

#### 5 **Ejemplo 4**

##### **Preparación del Compuesto 14**

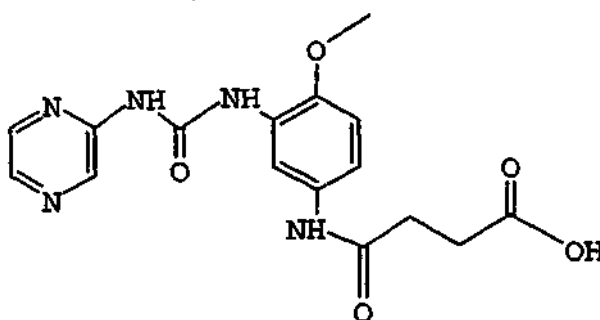


##### 1-(5-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea

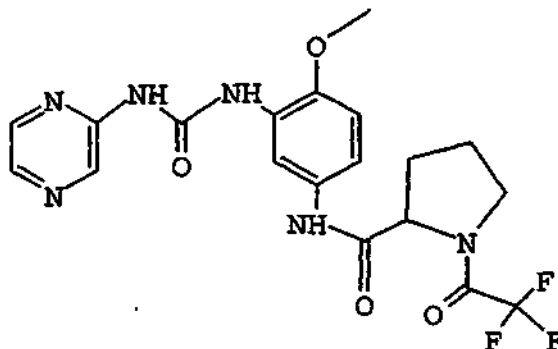
- 10 Una solución de (2-metoxi-5-nitrofenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 159, Ejemplo 3) (16,9 g, 55 mmol) en dimetilformamida (DMF, 320 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  en presencia de catalizador de paladio sobre carbón (Pd/C) (1,6 g, 10% Pd) a  $80^\circ\text{C}$  durante 12 h. Se añadió una segunda porción de catalizador (1,6 g) y se continuó agitando durante otras 8 horas más a la misma temperatura. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite usando otros 200 ml más DMF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se trituró con metanol (100 ml). Se recogió el sólido, se agitó
- 15 en metanol a ebullición y los sólidos presentes (1,8 g) se separaron por filtración y desecharon. El filtrado se enfrió a  $4^\circ\text{C}$  durante la noche. Los sólidos (1,4 g) se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta un sólido color castaño (2,6 g). El producto sólido bruto se trituró con THF (200 ml), se recogió por filtración y se secó a vacío proporcionando el producto como un sólido color castaño (1,85 g, 13%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$  DMSO)  $\delta$ : 10,10 (s, 1H), 9,94 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 151,4, 149,4, 142,6, 140,9, 139,8, 137,2, 135,2, 128,7, 112,8, 107,7, 106,0, 56,8.
- 20

#### **Ejemplo 5**

##### **Preparación del Compuesto 48**

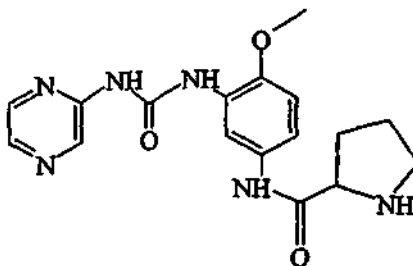


- 25 ácido N-[4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-fenil]-succinámico
- Una solución de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 14, Ejemplo 4) (260 mg, 1 mmol) y anhídrido succínico (131 mg, 1,3 mmol) en piridina seca (10 ml) se agitó 16 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se trituró con cloroformo y se secó a vacío proporcionando el producto blanquecino (175 mg, 50%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,15 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,54 (s ancho, 4H).
- 30

**Ejemplo 6****Preparación del Compuesto 36**

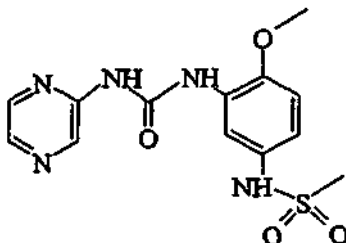
[4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-amida del ácido (S)-1-(2,2,2-trifluoroetanoil)pirrolidin-2-carboxílico

- 5 Una solución de 1-(5-amino-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 14, Ejemplo 4) (105 mg, 0,4 mmol) en piridina seca (2 ml) a 0°C se trató con una solución de cloruro de N-trifluoroacetil-(S)-prolilo (0,1 M en diclorometano, 4,5 ml, 0,45 mmol) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N (2 X 20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío hasta un sólido beige (60 mg). La
- 10 recristalización en acetonitrilo proporcionó el producto sólido final (30 mg, 17%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : (10,16-10,06, m, 3H), 8,90 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 453,1 (M + 1).

**Ejemplo 7****15 Preparación del Compuesto 16**

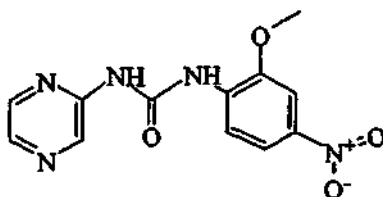
[4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico

- 20 Una suspensión de [4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-amida del ácido (S)-1-(2,2,2-trifluoroetanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 36, Ejemplo 6) (22 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de metanol (MeOH, 5 ml) y agua (aproximadamente 0,25 ml) se trató con KOH (100 mg, mucho exceso). En 10 minutos, todos los ingredientes estaban en solución. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron hasta un sólido color castaño (13 mg, 75%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,13 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 357,1 (M + 1).
- 25

**Ejemplo 8****Preparación del Compuesto 42**

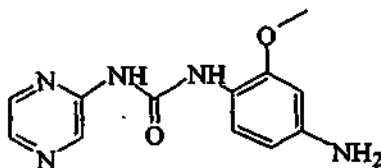
N-[4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-metanosulfonamida

- 5 Una solución de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 14, Ejemplo 4) (260 mg, 1 mmol) en piridina seca (15 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 1mmol) y se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo sólido se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó a vacío proporcionando el producto (205 mg, 61%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,16 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 9****Preparación del Compuesto 65**

- 15 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-pirazin-2-il-urea

Una mezcla de isocianato de 2-metoxi-4-nitrofenilo (15,0 g, 77 mmol) y aminopirazina (7,35 g, 77 mmol) en THF (600 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas. El producto precipitó en la mezcla de reacción enfriada y se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, se trituró con etanol caliente y se secó a vacío (16,3 g, 73%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 10,50 (s ancho, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,95 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

**Ejemplo 10****Preparación del Compuesto 32**

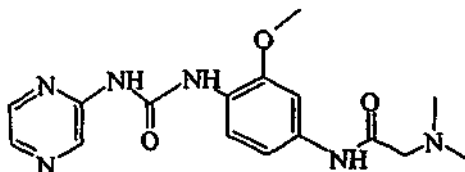
- 25 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea

Una solución de (2-metoxi-4-nitrofenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 65, Ejemplo 9) (7,9 g, 27 mmol) en DMF (300 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  en presencia de catalizador de Pd/C (1,6 g, 10% Pd) a 110°C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite usando otros 200 ml más DMF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se

recristalizó en etanol (con una etapa de filtración en caliente) proporcionando el producto gris claro (2,9 g, 41%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 9,83 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,13 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{d}_5\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 151,6, 150,0, 149,6, 145,2, 140,9, 136,9, 135,1, 121,6, 116,8, 105,5, 98,0, 55,4.

## 5 **Ejemplo 11**

### **Preparación del Compuesto 3**

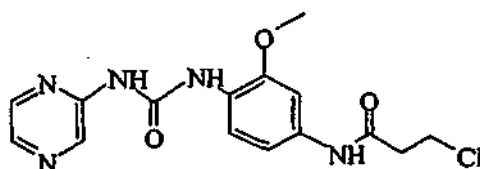


*N*-dimetilamino-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-acetamida

- 10 Una solución de *N,N*-dimetilglicina (124 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) a 0°C se trató gota a gota con cloroformiato de isobutilo (0,16 ml, 1,2 mmol) y se agitó 15 min. Esta mezcla se trató gota a gota con una solución de 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 32, Ejemplo 10) (100 mg, 0,4 mmol) en dimetil sulfóxido (DMSO, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con
- 15 agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC (columna YMC 20 x 50 mm C18 CombiPrep, 20 ml/min,  $\text{CH}_3\text{CN}$  2-50% /agua en 6 min, todos los disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,05% (TFA), inyecciones de 0,35 ml, detector a 254 nm, longitud del recorrido del detector 0,2 mm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío proporcionando el producto como la sal trifluoroacetato (TFA) (24 mg, 17%).

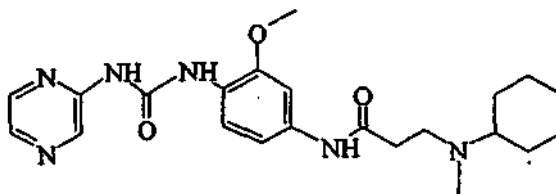
## 20 **Ejemplo 12**

### **Preparación del Compuesto 8**



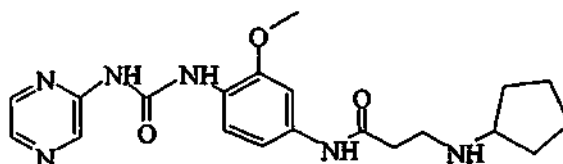
3-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-propionamida

- 25 Una solución de 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-pirazin-2-il-urea (Compuesto 32, Ejemplo 10) (259 mg, 1 mmol) en piridina (3 ml) a 0°C se trató con cloruro de cloroacetilo (0,29 ml, 3 mmol). La suspensión se calentó a 80°C hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto se precipitó con éter (10 ml). Este producto bruto se usó sin purificación para las posteriores reacciones, pero se purificó una porción (30 mg) por HPLC (columna Luna 10 x 250 mm C18, 4,7 ml/min,  $\text{CH}_3\text{CN}$  2-80%/agua en 15 min, todos
- 30 los disolventes contenían TFA al 0,05%, inyecciones de 0,25 ml, detector a 254 nm, longitud del recorrido del detector 0,3 mm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío proporcionando el producto. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 10,00 (s, 2H), 9,94 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (dd,  $J = 2,5, 1,5$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 5H), 2,80 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H). EMBR (IEP, positivo)- $m/e$  350, 352 ( $M + 1$ ).

**Ejemplo 13****Preparación del Compuesto 4**

(ciclohexil-metil-amino)-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-propionamida

- 5 Una mezcla de 3-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-propionamida (Compuesto 8, Ejemplo 12) y *N*-ciclohexil-metilamina (0,5 ml, exceso abundante) se calentó a 80°C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto bruto se precipitó en éter (10 ml), se recogió por filtración y se disolvió en DMSO (0,5 ml). Se purificaron alícuotas (aproximadamente 0,25 ml) por HPLC (columna Luna 10 x 250 mm C18, 4,7 ml/min, CH<sub>3</sub>CN 2-80%/agua en 15 min, todos los disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,05%, detector a 254 nm, longitud del recorrido del
- 10 detector 0,3 mm). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío proporcionando el producto como la sal TFA (4,7 mg, 11%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,18 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,04 (s ancho, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,09(dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,46-1,10(m, 5H). EMBR (IEP, positivo) m/e 427,2 (M + 1).
- 15

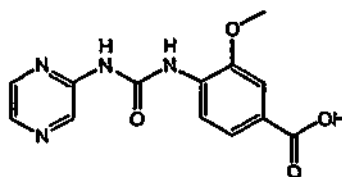
**Ejemplo 14****Preparación del Compuesto 2**

- 20 3-ciclopentilamino-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-propionamida

Una mezcla de 3-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)fenil]-propionamida (Compuesto 8, Ejemplo 12) y ciclopentilamina (0,5 ml, exceso abundante) se calentó a 80°C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se precipitó en éter (10 ml), se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío (24 mg, 60%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,14 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,1Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04(dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (quintuplete, J = 6,3 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 399,1 (M + 1).

25

Compuesto 166:



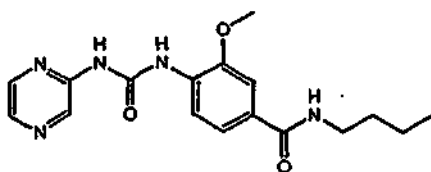
## Ácido 3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico

Etapa 1: Metil-3-amino-4-metoxi benzoato. A una solución enfriada (aproximadamente 0 °C) y agitada de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico (5,0 g, 30 mmol) en metanol seco (150 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (60 ml de solución 2M en hexanos, 120 mmol) lentamente durante 1 hora. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% y salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el éster deseado como un sólido blanquecino (94% de rendimiento).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de metil-3-amino-4-metoxi benzoato (5,0 g, 27,6 mmol) en diclorometano seco (90 ml) se añadió piridina (2,34 ml, 29 mmol) seguido por clorofornato de 4-nitrofenilo (5,8 g, 29 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó hasta 200 ml con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (2 x 200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró hasta un sólido blanco que correspondía al carbamato deseado (98% de rendimiento).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-benzoico (10,64 g, 30,7 mmol) en N-metilpirrolidinona seca (31 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió aminopirazina (2,92 g, 30,7 mmol) y la reacción se calentó hasta 85°C. Después de 6 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trituró con acetato de etilo (200 ml). El precipitado formado se separó por filtración, se aclaró con acetato de etilo y se secó dando la urea como un sólido color castaño (66 % de rendimiento).

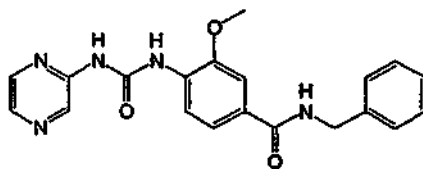
Etapa 4: Ácido 3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico. A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico (6,07 g, 20 mmol) en 200 ml de MeOH:H<sub>2</sub>O 3:1 a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió hidróxido de litio monohidratado (8,4 g, 200 mmol) y la reacción se calentó hasta 65 °C durante la noche. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se eliminó la mayor parte del metanol por evaporación rotatoria. La suspensión resultante se neutralizó hasta pH aproximadamente 4 con HCl concentrado. El precipitado formado se aisló por filtración y se aclaró con H<sub>2</sub>O y luego se secó a alto vacío dando el ácido deseado como un sólido blanco (5,34 g, 93%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,89 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), - 7,50 (d, 1H), 3,91 (s, 3H)

Compuesto 167:

## N-Butil-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

A una suspensión agitada de Compuesto 1xx (32 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de NMP a temperatura ambiente en un vial de reacción tapado se añadió HBTU (0,4 M en NMP, 300 µl, 0,12 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Se añadió entonces N-butil amina (0,4 M en NMP, 300 µl, 0,12 mmol) seguida por DIEA (38 µl, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (20 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (20 ml) y se agitó rápidamente durante 5 minutos. Se formó un precipitado que aisló por filtración y se aclaró con H<sub>2</sub>O y EtOAc. Después de secar al aire, la amida se aisló como un sólido blanquecino (12,2 mg, 32 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,92 (s ancho, 1H), 8,37 (s ancho, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, 3H) EMBR (IQPA, positivo) m/e 344,1 (M+1)

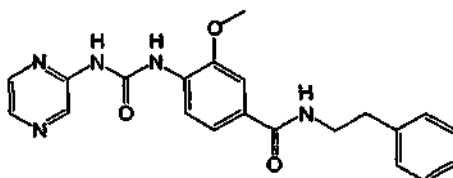
Compuesto 168:

N-Bencil-3-metoxi-4-(3 pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando bencilamina (39% de rendimiento).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,96 (t, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,97, (s, 3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 378,1 (M+1)

Compuesto 169:

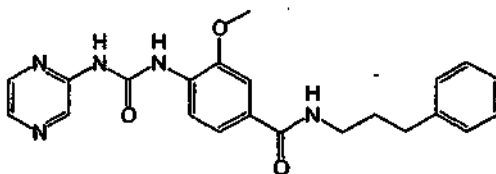
10

3-Metoxi-N-fenetil-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando fenetilamina (49% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s ancho, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 3,98 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,84 (dd, 2H)

- 15 EMBR (IQPA, positivo) m/e 392,1 (M+1)

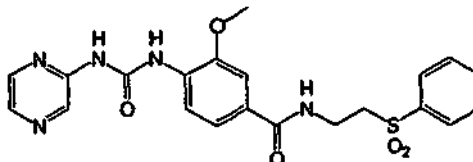
Compuesto 170:

3-Metoxi-N-(3-fenil-propil)-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando fenpropilamina (71% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s ancho, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32-7,18 (m, 5H), 3,97 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,82 (m, 2H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 406,1 (M+1)

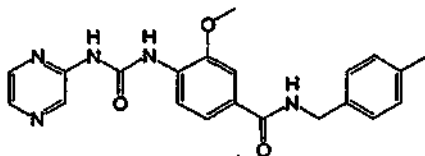
Compuesto 171:

N-(2-Bencenosulfonil-etil)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 2-bencenosulfonil-etilamina (57% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s ancho, 1H), 8,43 (m ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,55 (m, 2H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 456,0 (M+1)

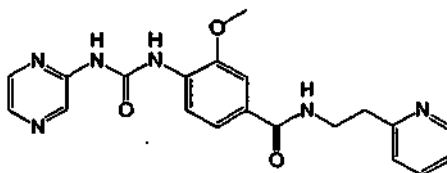
Compuesto 172:

N-(4-Yodo-bencil)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 4-yodo bencilamina (66% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,97 (t, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 3,97 (s, 3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 504,0 (M+1)

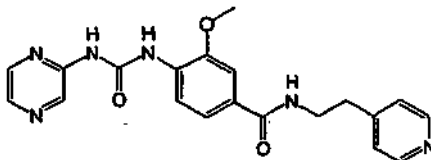
Compuesto 173:

3-Metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 2-piridin-2-il-etilamina (57% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s ancho, 1H), 8,51 (m ancho, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,00 (dd, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 393,3 (M+1)

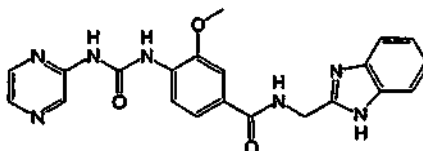
Compuesto 174:

## 3-Metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-N-2-piridin-4-il-etil-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 2-piridin-4-il-etilamina (45% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,51 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,01 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 393,1 (M+1)

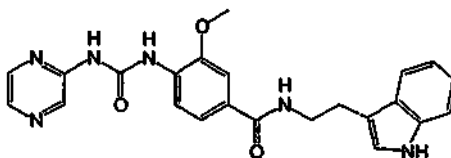
Compuesto 175:

## N-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando C-(1H-benzoimidazol-2-il)-metilamina (53% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 418,2 (M+1)

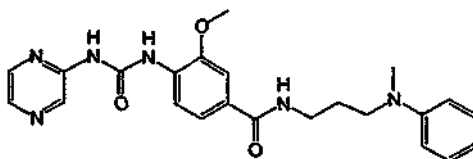
Compuesto 176:

## N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando triptamina (74% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,55 (t ancho, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,96 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 431,2 (M+1)

Compuesto 177:

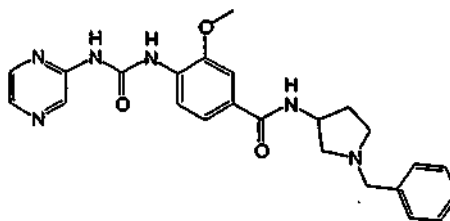
3-Metoxi-N-[3-(metil-fenil-amino)-propil]-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando N1-metil-N1-fenil-propano-1,3-diamina (68% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,41 (s ancho, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,77 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 435,2 (M+1)

10 Compuesto 178:



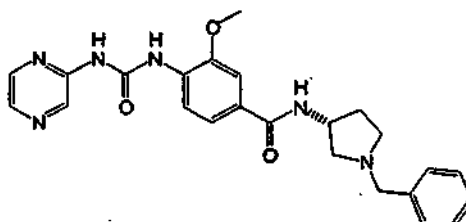
N-(1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 3-amino-1-bencilpirrolidina (62% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,88 (s ancho, 1H), 8,36 (m ancho, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,39 (m ancho, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 447,2 (M+1)

20 Compuesto 179:



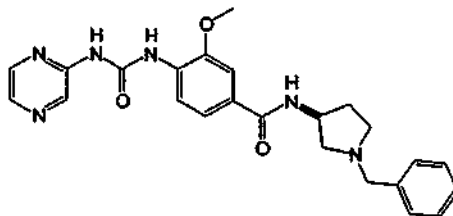
N-(3-(R)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 3-(R)-amino-1-bencilpirrolidina (57% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,83 (s ancho, 1H), 8,36-8,24 (m, 3H), 8,15 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 447,1 (M+1)

Compuesto 180:



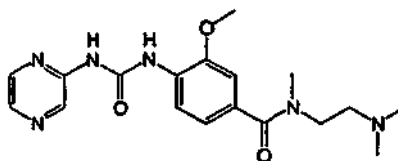
5 N-(3-(S)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 3-(S)-amino-1-bencilpirrolidina (57% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 447,1 (M+1)

Compuesto 181:



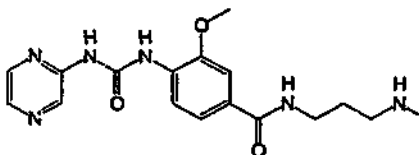
15 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-metoxi-N-metil-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (57% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 6H)

20 EMBR (IEP, positivo) m/e 373,2 (M+1)

Compuesto 182:

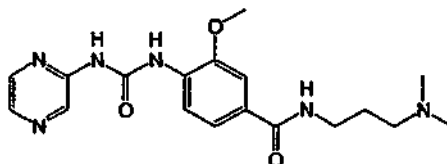


3-Metoxi-N-(3-metilamino-propil)-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando N1-metil-propano-1,3-diamina (25% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,38-8,25 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,82 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 359,1 (M+1)

Compuesto 183:

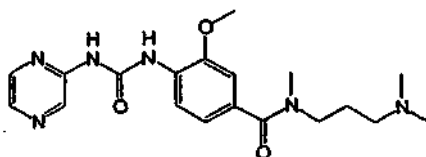
N-(3-Dimetilamino-propil)-3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando N,N-dimetilpropildiamina (81% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 373,1 (M+1)

10 Compuesto 184:



N-(3-Dimetilamino-propil)-3-metoxi-N-metil-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

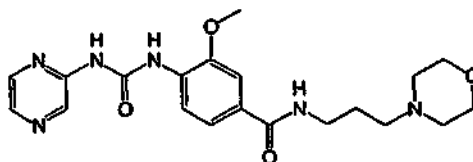
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando N,N,N'-trimetilpropildiamina (88% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,22 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 387,1 (M+1)

Compuesto 185:

20

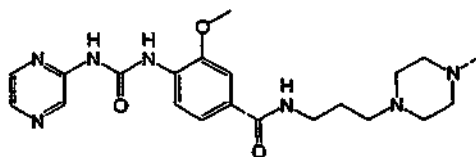


3-Metoxi-N-(3-morfolin-4-il-propil)-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 3-morfolin-4-il-propilamina (53% de rendimiento).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 1,90 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 415,1 (M+1)

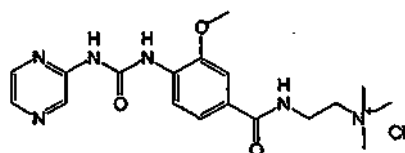
Compuesto 186:

## 3-Metoxi-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (63% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,31 (m, 11H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,72 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 428,1 (M+1)

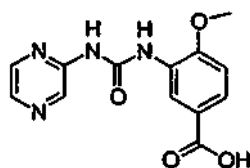
Compuesto 187:

## Cloruro de {2-[3-metoxi-4-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoilamino]-etil}-trimetil-amonio

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 167 usando 2-N,N,N-trimetilamonio etilamina (46% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,15 (s, 9H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 373,1 (M+)

Compuesto 188:

## Ácido 4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico

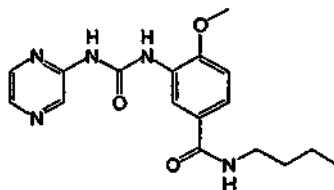
Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (0°C) de metil-3-amino-4-metoxi benzoato (5,0 g; 27,6 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió piridina (2,34 ml; 29 mmol) seguida por cloroformiato de 4-nitrofenilo (5,8 g; 29 mmol). Después de agitar durante 8 horas, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (2 x 125 ml), carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 125 ml), salmuera (1 x 125 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) seguido por hexanos (700 ml). Se formó un precipitado que se filtró proporcionando un sólido blanquecino (80% de rendimiento).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico. A una solución agitada del carbamato (1,0 g; 2,9 mmol) en N-metil pirrolidinona (5 ml) se añadió amino pirazina (285 mg; 3,0 mmol). La reacción se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 12 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida

proporcionando un sólido blanquecino (55% de rendimiento).

- 5 Etapa 3: Ácido 4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico (1,0 g; 3,3 mmol) en metanol (25 ml) se añadió hidróxido de litio (5 ml de una solución acuosa 2M). La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 12 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó hasta 5,5 con ácido clorhídrico (1N). Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino (58% de rendimiento).

Compuesto 189:



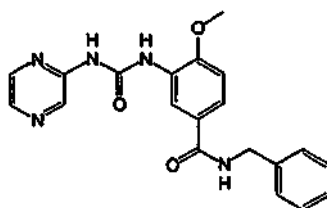
- 10 N-Butil-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 15 A una solución agitada de ácido 4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoico (32 mg; 0,11 mmol) en N-metilpirrolidinona (1 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU; 45 mg; 0,12 mmol), butilamina (12 µl; 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (35 µl; 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y carbonato sódico acuoso al 10% (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino (49% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,90 (t, 3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 344,1 (M+1)

- 20 Compuesto 190:

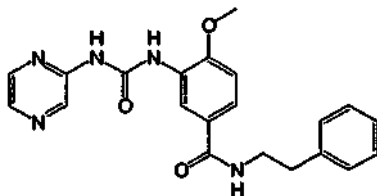


N-Bencil-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando bencilamina (70% de rendimiento).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,96 (s, 3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 378,1 (M+1)

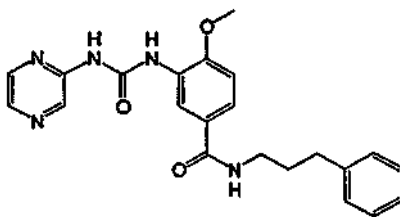
Compuesto 191:

## 4-Metoxi-N-fenetil-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando fenetilamina (68% de rendimiento).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,82 (m, 2H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 392,1 (M+1)

Compuesto 192:

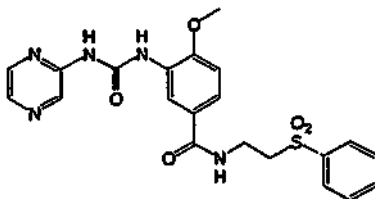
10

## 4-Metoxi-N-(3-fenil-propil)-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando fenpropilamina (65% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32-7,22 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,62 (dd, 2H), 1,82 (m, 2H)

- 15 EMBR (IQPA, positivo) m/e 406,1 (M+1)

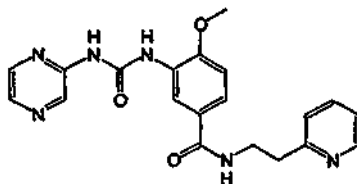
Compuesto 193:

## N-(2-Bencenosulfonil-etil)-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 2-bencenosulfonil-etilamina (42% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,51 (m, 2H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 456,0 (M+1)

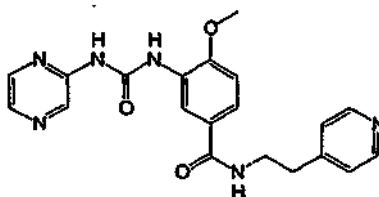
Compuesto 194:

## 4-Metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 2-piridin-2-il-etilamina (16% de rendimiento)

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 2,98 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 415,2 (M+1)

Compuesto 195:

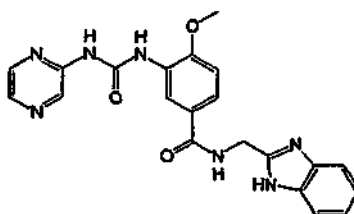
10

## 4-Metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 2-piridin-4-il-etilamina (41% de rendimiento)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,84 (m, 2H)

- 15 EMBR (IEP, positivo) m/e 415,2 (M+1)

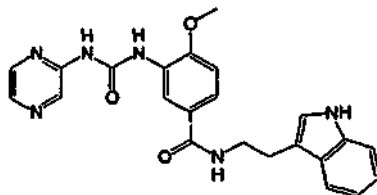
Compuesto 196:

## N-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando C-(1H-benzoimidazol-2-il)-metilamina (26% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,99 (t, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 4,65 (d, 2H), 3,97 (s, 3H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 418,1 (M+1)

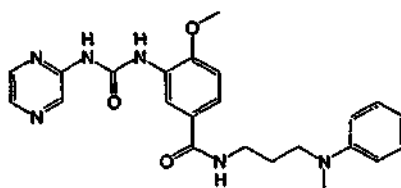
Compuesto 197:

N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando triptamina (51% de rendimiento).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 431,1 (M+1)

Compuesto 198:

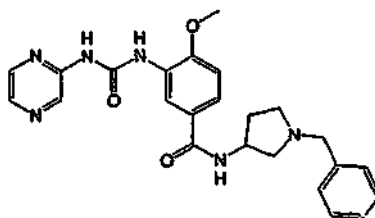
10

4-Metoxi-N-[3-(metil-fenil-amino)-propil]-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando N-metil-N-fenilpropildiamina (81% de rendimiento).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,77 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 435,2 (M+1)

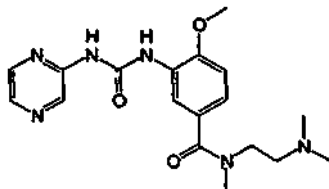
Compuesto 199:

N-(1-Bencil-pirrolidin-3-il)-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 3-amino-1-bencilpirrolidina (48% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 2H).

- 25 EMBR (IEP, positivo) m/e 447,2 (M+1)

Compuesto 200:

N-(2-Dimetilamino-etil)-4-metoxi-N-metil-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida,

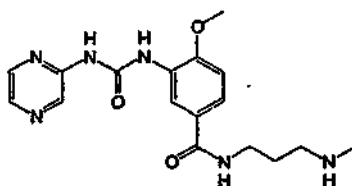
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando N,N,N'-trimetiletildiamina (93% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,39 (s ancho, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (s ancho, 6H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 373,2 (M+1)

Compuesto 201:

10

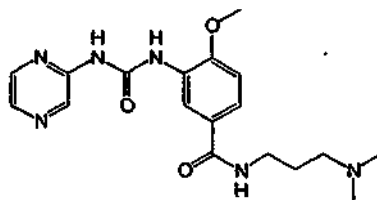


4-Metoxi-N-(3-metilamino-propil)-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando N-metilpropildiamina (15% de rendimiento).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,98 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,88 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 359,2 (M+1)

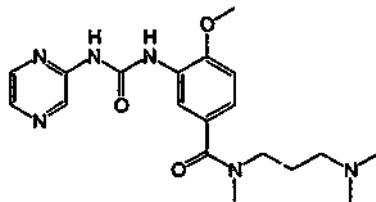
Compuesto 202:

20 N-(3-Dimetilamino-propil)-4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando N,N-dimetilpropildiamina (51% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 1,93 (m, 2H).

25 EMBR (IEP, positivo) m/e 373,2 (M+1)

Compuesto 203:

N-(3-Dimetilamino-propil)-4-metoxi-N-metil-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

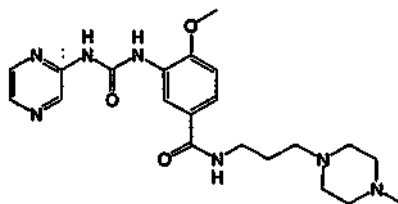
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando N,N,N'-trimetilpropildiamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,01 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 387,1 (M+1)

Compuesto 204:

10



4-Metoxi-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

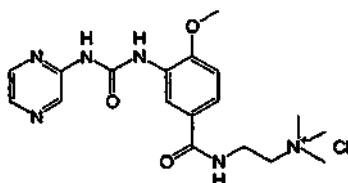
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (57% de rendimiento).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (s ancho, 8H), 3,36 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 428,2 (M+1)

Compuesto 205:

20

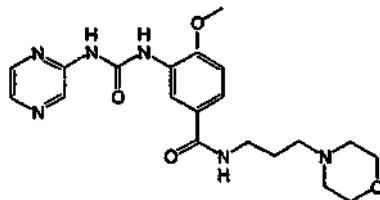


Cloruro de {2-[4-metoxi-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzoilamino]-etil}-trimetil-amonio

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 2-trimetilamonio etilamina (63% de rendimiento).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (s, 9H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 373,0 (M+)

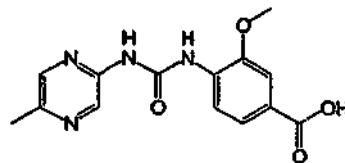
Compuesto 206:

## 4-Metoxi-N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(3-pirazin-2-il-ureido)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 189 usando 3-morfolin-4-il-propilamina (69% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 415,2 (M+1)

Compuesto 207:

## Ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (5-metil-pirazin-2-il)-carbámico. A una solución agitada de ácido 5-metil-pirazina carboxílico (13,8 g, 100 mmol) en 300 ml de tolueno a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió trietilamina (14 ml, 100 mmol) seguido por azida de difenil fosforilo (21,6 ml, 100 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-metil-2-propanol (19 ml, 200 mmol) y la solución se sumergió en un baño de aceite a 90 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta TA, se diluyó hasta 600 ml con EtOAc y se lavó 3 x 60 ml con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y 1 x 600 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un sólido amarillo (17,5 g, 83%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (s ancho, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

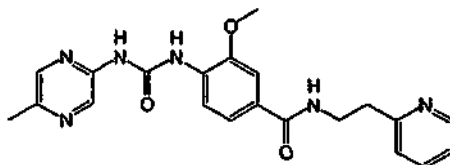
Etapa 2: 5-Metil-2-aminopirazina. A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (5-metil-pirazin-2-il)-carbámico (2,1 g, 10 mmol) en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C bajo nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). Se dejó calentar la solución hasta TA durante la noche. La solución se evaporó por evaporación rotatoria para eliminar el TFA y el residuo se volvió a disolver en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agitó con 100 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10%. Los orgánicos se aislaron y la solución acuosa se extrajo 3 x 100 ml con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los orgánicos se reunieron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un sólido naranja (1 g, 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-benzoico (11,7 g, 33,8 mmol) en 34 ml NMP a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 5-metil-2-aminopirazina (3,69 g, 33,8 mmol) y la reacción se sumergió en un baño de aceite a 85 °C. Después de 6 horas, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. Se añadió EtOAc (200 ml) y el precipitado se aisló por filtración (4,7 g, 44%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,79 (s ancho, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 4: Ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico (7,15 g, 22,6 mmol) en  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  3:1 (226 ml) a TA bajo  $\text{N}_2$  se añadió hidróxido de litio monohidratado (9,5 g, 226 mmol) como un sólido y la mezcla se calentó hasta 65 °C. Después de llegar a la temperatura, la suspensión se convirtió gradualmente en una solución amarillo brillante. Después de aproximadamente 4 horas se formó un precipitado pero la reacción continuó durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se eliminó el MeOH por evaporación rotatoria y la suspensión acuosa se diluyó con 100 ml de

H<sub>2</sub>O y se neutralizó hasta pH=5 con HCl concentrado. Cuando se alcanzó pH=5, la suspensión viró de color amarillo a blanco. La suspensión se filtró entonces a través de papel en un gran embudo cerámico. La filtración fue muy lenta, llevando varias horas. La torta del filtro se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O. Cuando se eliminó la mayor parte del H<sub>2</sub>O, el residuo se secó bajo alto vacío en un desecador durante la noche dando el ácido libre como un sólido blanco (6 g, 88%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,79 (s ancho, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Compuesto 208:



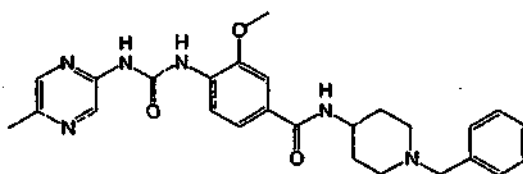
10 3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida

A una solución agitada de ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico (30 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de NMP a TA en un vial de reacción tapado se añadió HBTU (42 mg, 0,11 mmol). La suspensión se agitó durante 15 minutos y luego se trató con 2-etilaminopiridina (13,2 µl, 0,11 mmol) seguida por base de Hunig (35 µl, 0,2 mmol). Después de agitar durante la noche, se eliminó el NMP por destilación de bolas 70°C bajo alto vacío y el residuo se agitó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (10 ml) hasta que se produjo la disolución completa. Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc produciendo un sólido que se aisló por filtración (71% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

20 EMBR (IEP, positivo) m/e 407,1 (M+1)

Compuesto 209:

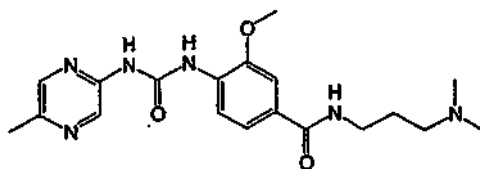


N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 4-amino-1-bencil piperidina salvo porque el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92,5/7,5. (61% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (s ancho, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 6H), 7,09 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,64 (m, 2H)

30 EMBR (IEP, positivo) m/e 475,2 (M+1)

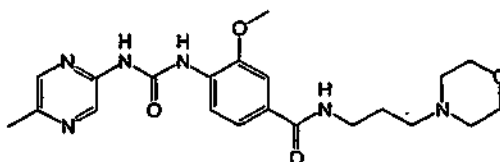
Compuesto 210:

N-(3-Dimetilamino-propil)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando N,N-dimetilpropildiamina (70% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s ancho, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 387,1 (M+1)

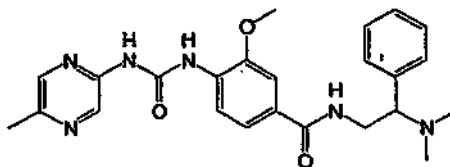
Compuesto 211:

3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 3-morfolin-4-il-propilamina (79% de rendimiento).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s ancho, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,92 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 429,1 (M+1)

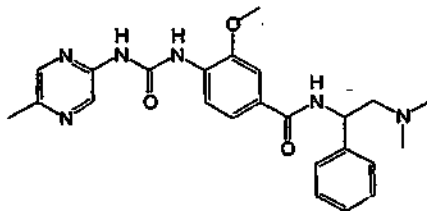
Compuesto 212:

N-(2-Dimetilamino-2-fenil-etil)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando N-(2-dimetilamino)-2-feniletilamina salvo porque el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92,5/7,5. (12% de rendimiento).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,05 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,41-7,19 (m, 7H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,40 (s, 3H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 448,9 (M+1)

Compuesto 213:

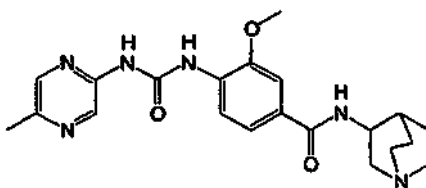
N-(2-Dimetilamino-1-fenil-etil)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando N-(2-dimetilamino)-1-feniletilamina salvo porque el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92,5/7,5. (27% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,61 (s ancho, 1H), 9,71 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52-7,21 (m, 7H), 5,05 (s ancho, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 1,79 (s ancho, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 449,0 (M+1)

10 Compuesto 214:



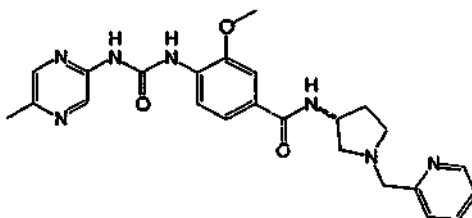
N-(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (27% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,17 (s ancho, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,31 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 411,0 (M+1)

20 Compuesto 215:



3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-R-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

- 25 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (3-R-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-carbámico. A una solución agitada de (R)-boc-3-aminopirrolidina (372,5 mg, 2 mmol) en dicloroetano (6 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió piridin-2-carboxaldehído (190 µl, 2 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (593 mg, 2,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó mediante adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado (6 ml) con agitación durante 15 minutos. La reacción se repartió entonces entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (25 ml). Los

orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta el producto puro (526 mg, 95%).

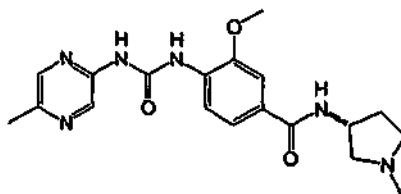
Etapa 2: Diclorhidrato de 3-*R*-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina. Se hizo reaccionar durante la noche una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (3-*R*-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-carbámico (277 mg, 1 mmol) en 10 ml de HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente en un matraz tapado. La reacción se concentró por evaporación rotatoria y alto vacío dando la sal di HCl (250 mg, cuantitativo).

Etapa 3: Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 salvo porque se mezcló sal diclorhidrato de 3-*R*-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina con DIEA en exceso (70  $\mu\text{l}$ , 0,4 mmol) en 500  $\mu\text{l}$  de NMP formando una solución que se añadió a la mezcla ácido/HBTU. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1 (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (dd, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (m, 3H), 1,76 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 462,3 (M+1)

Compuesto 216:



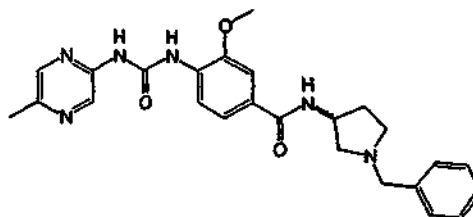
3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-*R*-1-metil-pirrolidin-3-il)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 3-(*R*)-amino-1-metil pirrolidina (29% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,78 (s ancho, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 385,3 (M+1)

Compuesto 217:

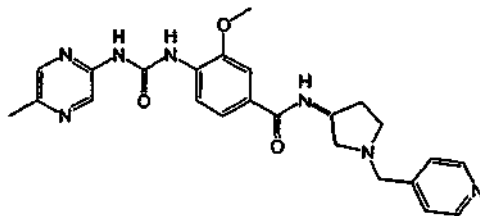


N-(3-*R*-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 3-(*R*)-amino-1-bencilpirrolidina salvo porque el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92,5/7,5. (54% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,09 (s ancho, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (dd, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 461,1 (M+1)

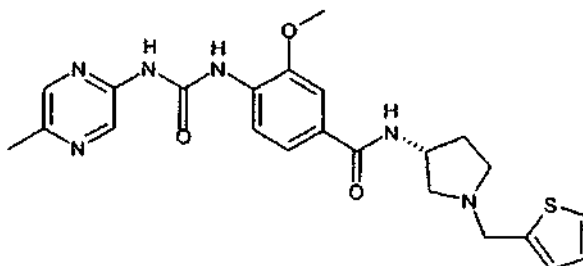
Compuesto 218:

3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-R-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-(R)-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (dd, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 462,3 (M+1)

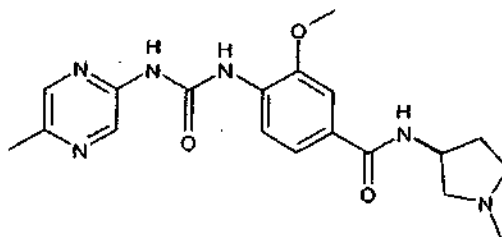
10 Compuesto 219:

3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-R-1-tiofen-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando (R)-1-tiofen-2-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (s ancho, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (dd, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 467,2 (M+1)

20 Compuesto 221:

3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-R-1-metil-pirrolidin-3-il)-benzamida

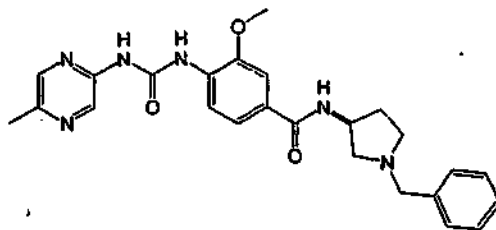
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-metil-pirrolidin-3-ilamina (51% de

rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,78 (s ancho, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,75 (m, 1H)

5 EMBR (IEP, positivo) m/e 385,4 (M+1)

Compuesto 222:



N-(3-S-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

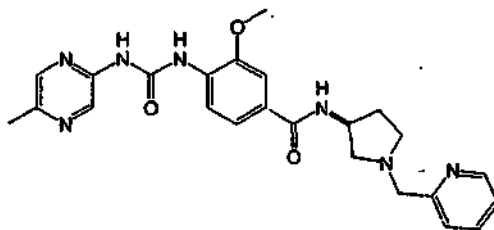
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-bencil-pirrolidin-3-S-ilamina salvo porque el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage 12S eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92,5/7,5. (54% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (s ancho, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 4,78 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (dd, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,79 (m, 2H).

15

EMBR (IEP, positivo) m/e 461,1 (M+1)

Compuesto 223:



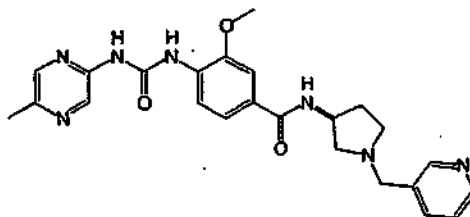
20 3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-S-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-S-ilamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (dd, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,78 (m, 2H).

25

EMBR (IEP, positivo) m/e 462,1 (M+1)

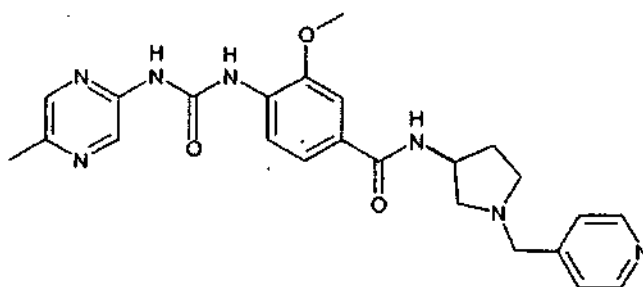
Compuesto 224:

3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-S-1-piridin-3-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-piridin-3-ilmetil-pirrolidin-3-S-ilamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (dd, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,76 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 462,3 (M+1)

10 Compuesto 225:

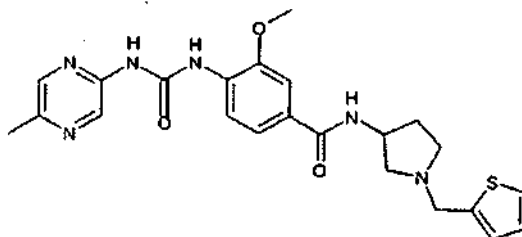
3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-S-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-S-ilamina (60% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,67 (dd, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

Compuesto 226:

20



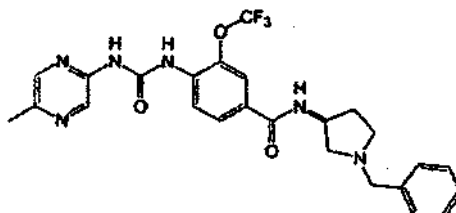
3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(3-S-1-tiofen-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-tiofen-2-ilmetil-pirrolidin-3-S-ilamina (55% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 1,11 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (dd, 2H), 2,17 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 467,2 (m+1)

5 Compuesto 228:



N-(3-S-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-4-(3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzamida

10 Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-amino-3-trifluorometoxi-benzoico. A una solución agitada de ácido 4-amino-3-trifluorometoxi-benzoico (1,2 g, 5,4 mmol) en 16 ml de THF:MeOH 4:1 a 0 °C se añadió TMS-diazometano (solución 2M en hexano, 6 ml, 12 mmol) gota a gota y se controló la conversión por TLC en EtOAc/hexano 2/3. Cuando se completó, la reacción se concentró hasta un sólido blanco que correspondía al éster metílico (1,27 g, cuantitativo).

15 Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3-trifluorometoxi-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-amino-3-trifluorometoxi-benzoico (1,38 g, 5,9 mmol) en 18 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C bajo nitrógeno se añadió piridina (52;  $\mu\text{l}$ , 6,4 mmol) seguido por cloroformiato de p-nitrofenilo (1,18 g, 5,9 mmol). Después de 4 horas a 0 °C la reacción se diluyó hasta 60 ml con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó 2 x 60 ml con HCl 2N, 1 x 60 ml con  $\text{H}_2\text{O}$  y 1 x 60 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un sólido blanco que correspondía al carbamato (2,1 g, 89 %).

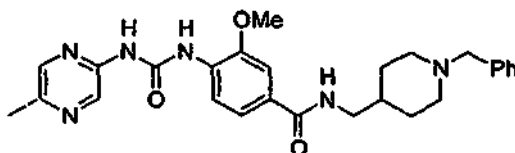
20 Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3-trifluorometoxi-benzoico (400 mg, 1 mmol) en 1 ml de NMP en un vial de reacción tapado a temperatura ambiente se añadió 2-amino-5-metil-pirazina (109 mg, 1 mmol) y la solución se calentó hasta 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se diluyó hasta 30 ml con EtOAc y se lavó 4 x 30 ml con  $\text{NaHCO}_3$  al 10% para eliminar el fenol subproducto y 1 x 30 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. La trituración y filtración con EtOAc  
25 dieron un sólido beige que correspondía al éster de urea (136 mg, 37%).

30 Etapa 4: Ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzoico. A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzoico (136 mg, 0,37 mmol) en 4 ml de MeOH: $\text{H}_2\text{O}$  3:1 bajo nitrógeno se añadió hidróxido de litio monohidratado (154 mg, 3,7 mmol), y la reacción se calentó hasta 65 °C. La reacción viró a amarillo/verde y finalmente se convirtió en una solución. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió hasta TA y se concentró parcialmente en un evaporador rotatorio para eliminar la mayoría del MeOH. La suspensión residual se neutralizó con HCl 2N hasta pH-6. La reacción formó un precipitado floculado que se separó por filtración con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó durante la noche bajo alto vacío dando el ácido como un sólido blanco (102 mg, 78 %).

35 Etapa 5: A una suspensión agitada de ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzoico (102 mg, 0,29 mmol) en 2,9 ml NMP en un vial de reacción tapado a temperatura ambiente se añadió HBTU (109 mg, 0,29 mmol). Después de 15 minutos se añadió diclorhidrato de 3-S-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (preparado de forma análoga a 1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina usada en la síntesis del Compuesto 215) (73 mg, 0,29 mmol) seguido por DIEA (200  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se eliminó entonces el NMP bajo alto vacío a 70 °C. El residuo se repartió entre 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 30 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10%. Los orgánicos se aislaron y se lavaron  
40 1 x 30 ml con NaCl saturado, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta una espuma amarilla que correspondía a la amida deseada (103 mg, 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40-7,28 (m, 6H), 4,73 (m, 1H), 3,68 (dd, 2H), 2,77 (dd, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (dd, 2H), 1,78 (m, 1H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 514,9 (M+1)

Compuesto 229:

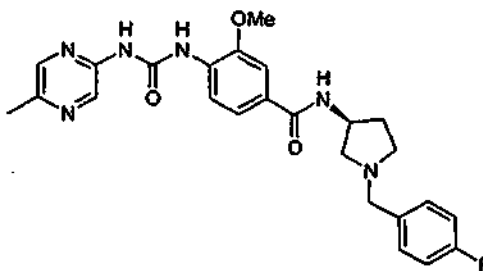
## N-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-3-metoxi-4-[3-(S-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

5 Etapa 1: *N*-bencilisonipecotamida. A una suspensión de isonipecotamida (12,3 g, 96 mmol) en 200 ml de diclorometano, se añadió, benzaldehído (10,6 g, 100 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (29,7 g, 140 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla blanca densa se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 1N hasta pH > 12. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración con succión. El sólido blanco se recogió seguidamente en 50 ml de EtOAc, y se lavó con 20 ml de salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando 10,84 g (50 %) del producto deseado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (m, 5H), 5,45 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,5 (s, 2H), 2,93 (d, J = 10,96 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 12,13 Hz, 1H), 2,01 (t, J = 11,74 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,52 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 12,52 Hz, 2H).

10 Etapa 2: 4-Aminometil-1-bencil piperidina. A una solución de *N*-bencilisonipecotamida (7,34 g, 34 mmol) en 60 ml de THF anhidro, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1,9 g, 51 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido por calentamiento hasta reflujo durante 3 h. La reacción se inactivó mediante adición de 100 ml de tartrato sódico potásico saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se lavaron con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera, luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,21 (m, 5H).

20 Etapa 3: *N*-(1-Bencil-piperidin-4-ilmetil)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida. Se preparó a partir de 4-aminometil-1-bencil piperidina, de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,1 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,52 (m, 7H), 3,97 (s, 5H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,44 (s, 2H). EM IQPA-pos, M+1 = 489,1.

Compuesto 230:

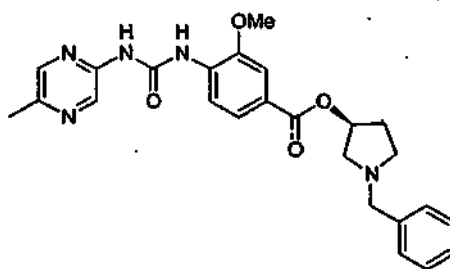
25 Etapa 1: (3S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidina. A una solución de (3S)-(+)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (410 mg, 2,20 mmol), en 22 ml EtOH, se añadió, (288 µl, 2,31 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, y (788 mg, 2,42 mmol) de carbonato de cesio finamente pulverizado. La mezcla de reacción agitada se calentó a 80 °C, bajo nitrógeno durante 3h, después de dicho tiempo, la TLC indicó que se había completado la reacción. La reacción se concentró entonces a vacío hasta aproximadamente 5 ml, y luego se diluyó con 30 ml de EtOAc, y se lavó con 20 ml de NH<sub>4</sub>OH al 5%. La fracción acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido blanco bruto se trituró con éter-hexano 1:1 dando 501 mg (77%) del producto deseado como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2-7,3 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 2H), 4,85 (s ancho, 1H, intercambiable), 4,18 (s ancho, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,65 (m ancho, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 1,5-1,7, (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

Etapa 2: (3S)-3-Amino-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidina. Una solución de (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidina (400 mg, 1,36 mmol) se agitó en 15 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente. Después de 3h,

la solución incolora transparente se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en 20 ml de EtOAc y se lavó con 10 ml de NH<sub>4</sub>OH al 5%, seguido por 10 ml de salmuera. La solución se secó entonces sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando 240 mg (91%) de producto, como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 3,56 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,43-1,52 (m, 1H).

Etapa 3: *N*-[(3*S*)-1-(4-Fluoro-bencil)-pirrolidin-3-il]-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida. Se preparó a partir de (3*S*)-3-amino-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidina, de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,8 (s, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,4 (s ancho, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,6 (s ancho, 2H), 3,06 (s ancho, 1H), 2,65 (s ancho, 1H), 2,81 (s ancho, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,83 (s, 1H). EM IQPA-pos M+1 = 479,2.

#### Compuesto 231:



#### Éster 3-S-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico

Etapa 1: Cloruro de 3-metoxi-4-nitro-benzoilo. Se añadió cloruro de tionilo 3,7 ml, (50 mmol) gota a gota, a temperatura ambiente, a una solución agitada de ácido 3-metoxi-4-nitro-benzoico (1,0 g, 5,07 mmol) en 15 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. El matraz de reacción se dotó entonces con una cabeza de destilación y se eliminó el cloruro de tionilo en exceso y aproximadamente la mitad del disolvente por destilación en un baño de aceite a 120 °C. El disolvente que quedaba se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se recogió en 20 ml de tolueno y de nuevo se eliminó por destilación aproximadamente la mitad del disolvente. La solución restante se enfrió entonces hasta 0 °C, y el sólido blanco que precipitó, se recogió por filtración con succión, y se aclaró Et<sub>2</sub>O-hexano 1-1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Etapa 2: (3*S*)-1-Bencil-pirrolidin-3-ol. Una solución de (3*S*)-3-hidroxipirrolidina (2,0 g, 25 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0 °C y se añadió benzaldehído (2,92 g, 27,5 mmol), seguido por 1 g de tamices moleculares de 4Å en polvo. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,4 g, 35 mmol) en varias porciones durante 30 minutos y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se inactivó mediante adición de 10 ml de metanol, seguido por 5 ml de HCl 1N. Los sólidos de los tamices moleculares se separaron por filtración a través de un papel de fibra de vidrio y el filtrado se extrajo con 20 ml de éter dietílico. La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se basificó primero mediante la adición de hidróxido amónico concentrado y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 3,2 g (73%) de aceite amarillo transparente, que no requirió purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 4,33 (m, 1H), 3,63, (s, 2H), 2,83-3,89 (m, 1H), 2,67 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,53-2,55 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 1H).

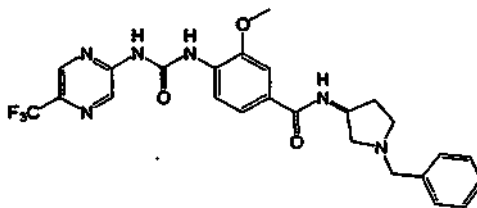
Etapa 3: Éster (3*S*)-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 3-metoxi-4-nitro-benzoico. Una solución de cloruro de 3-metoxi-4-nitro-benzoilo (608 mg, 2,82 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió a solución agitada de 500 mg (2,82 mmol) de (3*S*)-1-bencil-pirrolidin-3-ol y 1 ml de piridina en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Los extractos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 780 mg (71%) del éster deseado como un aceite amarillo, que solidificó después de secar bajo alto vacío. El sólido resultante se purificó adicionalmente triturando con éter-hexano 1:1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 5,44 (m ancho, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,69 (dd, J = 30 Hz, J = 13 Hz, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,3-2,45 (m, 1H); 2,0-2,1 (m, 1H).

Etapa 4: Éster (3*S*)-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico. La anilina se preparó por reducción con boruro de níquel de éster (3*S*)-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 3-metoxi-4-nitro-benzoico de forma análoga a la preparación de 4-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenilamina usada en la síntesis del Compuesto 340. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H) 6,65 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 5,38 (m ancho, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (q, J = 24,63 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H),

1,9-2,1 (m, 1H). EM IQPA-pos M+1=327,2.

Etapa 5: Éster (3S)-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. Se preparó a partir de éster (3S)-1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,15 (s, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,30- 7,35 (m, 4H), 7,26 -7,24 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,91 (m, 1H). EM IQPA-pos M+1 = 462,2.

#### Compuesto 232:



#### N-(3-S-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una solución agitada de 5-trifluorometilaminopirazina (326 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente en NMP (2 ml) en un vial de reacción tapado se añadió éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(4-nitrofenilcarbonilamino)-benzoico (692 mg, 2 mmol) y la solución se calentó hasta 85°C durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta TA y se trituró con EtOAc (5 ml) y el sólido castaño formado se aisló por filtración y se aclaró con EtOAc (213 mg, 28%).

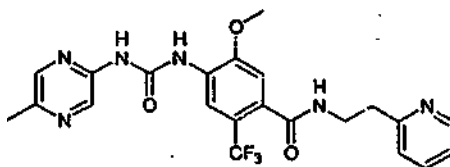
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,78 (s, 1H), 10,16 (s ancho, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)

Etapa 2: Ácido 3-metoxi-4-[3-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico (213 mg, 0,575 mmol) en 5,75 ml de MeOH:H<sub>2</sub>O 3:1 a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió hidróxido de litio monohidratado (240 mg, 5,8 mmol) y la reacción se calentó hasta 65 °C. Después de alcanzar la temperatura, la suspensión se volvió gradualmente una solución de color amarillo brillante. Después de aproximadamente 4 horas se formó un precipitado pero la reacción continuó durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se eliminó el MeOH por evaporación rotatoria y la suspensión acuosa se neutralizó hasta pH=5 con HCl concentrado. Cuando se aproximó a pH=5, la suspensión viró de color amarillo a blanco. La suspensión se filtró entonces a través de un papel en un embudo cerámico. Cuando se había eliminado la mayor parte del agua, se secó el residuo bajo alto vacío en un desecador durante la noche (133 mg, 55%).

Etapa 3: A una solución agitada de ácido 3-metoxi-4-[3-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico (35 mg, 0,1 mmol) en 0,5 ml de NMP en un vial de reacción tapado a TA se añadió HBTU (41 mg, 0,11 mmol) y se agitó la activación durante 15 min. Se añadió entonces diclorhidrato de 1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (preparado de forma análoga a 1-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-ilamina usada en la síntesis del Compuesto 215) (bruto 0,1 mmol) como una solución en 0,5 ml de NMP con DIEA (69  $\mu\text{l}$ , 0,4 mmol). Después de agitar durante la noche a TA, se eliminó el NMP por destilación bajo alto vacío a 70°C. El residuo se disolvió en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con una pequeña cantidad de MeOH y se lavó 2 x 25 ml con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10%. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un residuo que se sometió a cromatografía en una columna Biotage 12S con MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5/95. Este material se concentró hasta sequedad y se trituró/filtró con Et<sub>2</sub>O dando producto puro como un sólido blanco (9,5 mg, 19%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,53 (s, 1H), 9,86 (s ancho, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,76 (m, 1H) EMBR (IEP, positivo) m/e 515,1 (M+1)

#### Compuesto 233:



## 5-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(2-piridin-2-il-etil)-2-trifluorometil-benzamida

Etapa 1: Mezcla de ácido 5-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benzoico y ácido 5-fluoro-3-nitro-2-trifluorometil-benzoico. A una solución agitada de ácido 3-fluoro-6-trifluorometilbenzoico (3,58 g, 17,2 mmol) en 17 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a 0°C se añadió cuidadosamente HNO<sub>3</sub> al 70% (17 ml) gota a gota. La reacción se calentó hasta 100°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 250 ml de H<sub>2</sub>O/hielo con agitación. Se añadió EtOAc (250 ml) y se agitó la mezcla. Las fases se separaron y los orgánicos se lavaron 1 x 250 ml con H<sub>2</sub>O y 1 x 250 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un aceite que solidificó en reposo. El sólido era una mezcla 1:1 de regioisómeros y se usó en bruto.

Etapa 2: Mezcla de éster metílico del ácido 5-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benzoico y éster metílico del ácido 5-fluoro-3-nitro-2-trifluorometil-benzoico. A una solución agitada de los nitro ácidos (bruta, 17,2 mmol) en 60 ml de THF:MeOH 4:1 a 0°C se añadió TMS 2M-diazometano en hexano gota a gota hasta que persistió un color amarillo. Después de 30 minutos la reacción se concentró hasta un aceite bruto y se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 3: Mezcla de éster metílico del ácido 5-metoxi-4-nitro-2-trifluorometil-benzoico y éster metílico del ácido 5-metoxi-3-nitro-2-trifluorometil-benzoico ácido. A una solución agitada de los nitro ácidos (bruta, 17,2 mmol) en 22 ml de MeOH a temperatura ambiente se añadieron 150 ml de metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La solución roja se agitó durante 30 minutos y luego se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y H<sub>2</sub>O (500 ml). Los orgánicos se lavaron 2 x 500 ml con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un sólido blanco.

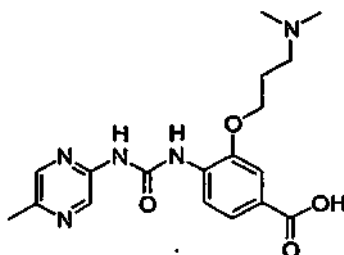
Etapa 4: Éster metílico del ácido 5-metoxi-4-amino-2-trifluorometil-benzoico. A una solución agitada de los metoxi nitroésteres (bruta, 17,2 mmol) en 172 ml de MeOH a temperatura ambiente purgada con nitrógeno se añadió cuidadosamente Pd al 10% sobre C (1 g). La suspensión se llevó a un ciclo de vacío/purga tres veces con hidrógeno y luego bajo 1 atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante la noche la suspensión se filtró a través de papel de filtro GF/F y se concentró hasta un aceite transparente. Este material se cargó directamente en una columna Biotage 40M con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y eluyó primero con hexano/EtOAc 9/1 para eluir el regioisómero de alto R<sub>f</sub> no deseado y luego con hexano/EtOAc 85/15 para eluir el regioisómero de bajo R<sub>f</sub> deseado. Después de concentrar, el isómero de menor R<sub>f</sub> solidificó hasta un sólido transparente (1,75 g, 41%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 5: Éster metílico del ácido 5-metoxi-4-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-2-trifluorometil-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-metoxi-4-amino-2-trifluorometil-benzoico (552 mg, 2,22 mmol) en 6,6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0° C bajo nitrógeno se añadió piridina (180 µl, 2,22 mmol) seguida por cloroforniato de p-nitrofenilo (448 mg, 2,22 mmol) como un sólido. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó hasta 30 ml con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó 2 x 30 ml con HCl 2N y 1 x 30 ml con H<sub>2</sub>O. Los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta el carbamato de p-nitrofenilo que se aisló como una espuma blanca (878 mg, 96%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s ancho, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)

Etapa 6: Éster metílico del ácido 5-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-2-trifluorometil-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-metoxi-4-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-2-trifluorometil-benzoico (878 mg, 2,1 mmol) en 4,2 ml de NMP a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 2-amino-5-metilpirazina (232 mg, 2,1 mmol) y la reacción se calentó hasta 85 °C. Después de seis horas la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. El precipitado se trituró con EtOAc (25 ml) y se aisló la urea por filtración como un sólido color castaño (470 mg, 58%).

Etapa 7: Ácido 5-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-2-trifluorometil-benzoico. A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 5-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-2-trifluorometil-benzoico (257 mg, 0,67 mmol) en 6,7 ml de MeOH:H<sub>2</sub>O 3:1 a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió hidróxido de litio monohidratado (281 mg, 6,7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C. Después de agitar durante la noche la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se eliminó el MeOH por evaporación rotatoria y la suspensión residual se neutralizó con HCl concentrado hasta pH de aproximadamente 5. La suspensión se filtró y se aclaró con H<sub>2</sub>O y la torta del filtro se secó bajo alto vacío dando el ácido como un sólido blanco (161 mg, 61%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,90 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EMBR (IEP, negativo) m/e 369,0 (M-1).

Etapa 8: 5-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(2-piridin-2-il-etil)-2-trifluorometil-benzamida. A una solución agitada de ácido 5-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-2-trifluorometil-benzoico (37 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de NMP a temperatura ambiente en un vial de reacción tapado se añadió HBTU (42 mg, 0,11 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2-aminoetilpiridina (13 µl, 0,11 mmol) seguida por DIEA (35 µl, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se eliminó entonces el NMP mediante destilación de bolas bajo alto vacío a 70 °C y el residuo se trituró y se filtró con EtOAc dando la amida deseada como un sólido color castaño (32 mg, 68%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,90 (s ancho, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (m ancho, 1H), 7,61 (d ancho, 1H), 7,57 (m ancho, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) EMBR (IEP, positivo) m/e 475,1 (M+1)

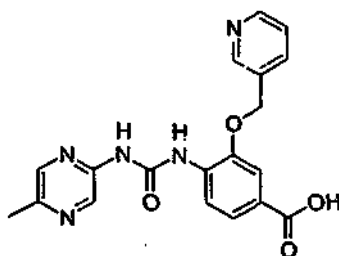
Compuesto 234:Ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico

5 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-nitro-benzoico. A una solución agitada, enfriada, (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-nitro benzoico, (394 mg, 2,0 mmol), trifenil fosfina (525 mg, 2,0 mmol) y 3-(dimetilamino)-propanol (237 µl, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (394 µl, 2,0 mmol en 1 ml de tetrahidrofurano). Después de agitar durante 12 horas, la  
10 la reacción se diluyó con ácido clorhídrico (30 ml de una solución 1M) y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). La solución acuosa se basificó con carbonato sódico acuoso al 10% (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se lavó con salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado (86 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,05 (m, 2H).

15 Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-amino-3-(3-dimetilamino-propoxi)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-nitro-benzoico (282 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) se añadió polvo de zinc (2,0 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30. ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido color castaño (88% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,29 (s ancho, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,85 (s, 3H),  
20 2,49 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,00 (m, 2H).

25 Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 4-amino-3-(3-dimetilamino-propoxi)-benzoico (252 mg, 1,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) se añadió trietilamina (139 µl, 1,0 mmol) y trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 5-metil-2-amino pirazina (109 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 65° C. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando el material deseado como un sólido blanco (40% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,62 (s ancho, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (m, 5H), 2,18 (s, 6H), 2,01 (m, 2H).

30 Etapa 4: Ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzoico (1,0 g; 3,3 mmol) en metanol (25 ml) se añadió hidróxido de litio (5 ml de una solución acuosa 2M). La reacción se calentó hasta 60° C y se agitó durante 12 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó hasta 5,5 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado  
35 como un sólido color castaño (52% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,62 (s ancho, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,18 (s, 6H), 2,01 (m, 2H).

Compuesto 235:

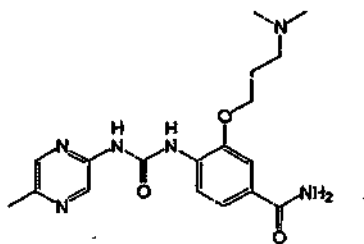
## Ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico

Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-nitro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-nitro benzoico (394 mg, 2,0 mmol), trifenil fosfina (525 mg, 2,0 mmol) y 3-piridilcarbinol (194 µl, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (394 µl, 2,0 mmol en 1 ml de tetrahidrofurano). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con ácido clorhídrico (30 ml de una solución 1M) y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). La solución acuosa se basificó con carbonato sódico acuoso al 10% (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se lavó con salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado como un sólido blanquecino (76 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-amino-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 4-nitro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico (288 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) se añadió polvo de zinc (131 mg, 2,0 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo (97% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,28 (s ancho, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster metílico del ácido 4-amino-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico (258 mg, 1,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) se añadió trietilamina (139 µl, 1,0 mmol) y trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 5-metil-2-amino pirazina (109 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 65° C. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando el material deseado como un sólido blanco (47% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4: Ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico. A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzoico (1,3 g; 3,3 mmol) en metanol (25 ml) se añadió hidróxido de litio (5 ml de una solución acuosa 2M). La reacción se calentó hasta 60° C y se agitó durante 12 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó hasta 5,5 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido color castaño (90% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

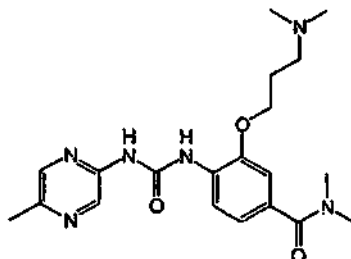
Compuesto 236:

## 3-(3-Dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando amoníaco (33% de rendimiento)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,91 (m, 2H)

CLEMBR (IEP, positivo) m/e 374,2 (M+1)

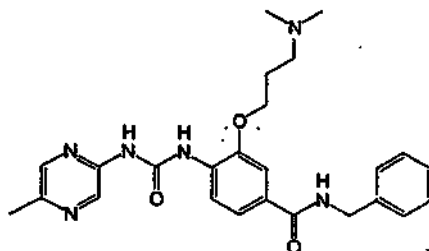
Compuesto 237:

3-(3-Dimetilamino-propoxi)-N,N-dimetil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando dimetilamina (97% de rendimiento)

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,30 (s ancho, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,10 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 401,1 (M+1)

Compuesto 238:

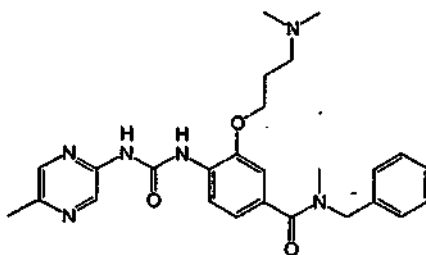
10

N-Bencil-3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando bencilamina (65% de rendimiento)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,14 (m, 2H)

- 15 EMBR (IEP, positivo) m/e 463,2 (M+1)

Compuesto 239:

N-Bencil-3-(3-dimetilamino-propoxi)-N-metil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

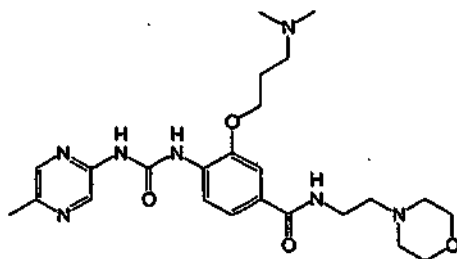
- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando N-metil bencilamina (68% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,67 (m ancho, 2H), 4,07 (m ancho, 2H), 2,99 (s ancho, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (m ancho, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,06

(m ancho, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 477,2 (M+1)

Compuesto 240:



5

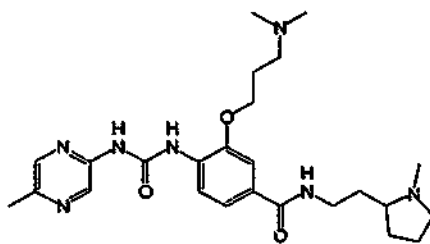
3-(3-Dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-morfolin-4-il-etilamina (69% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,53 (m, 7H), 2,24 (s, 6H), 2,13 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 486,2 (M+1)

Compuesto 241:



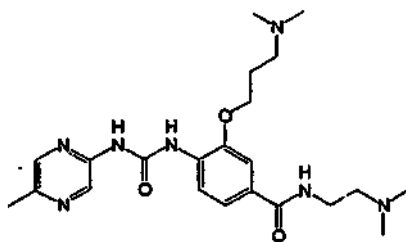
3-(3-Dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-benzamida

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)amina (68% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,35 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)

20 EMBR (IEP, positivo) m/e 484,3 (M+1)

Compuesto 242:



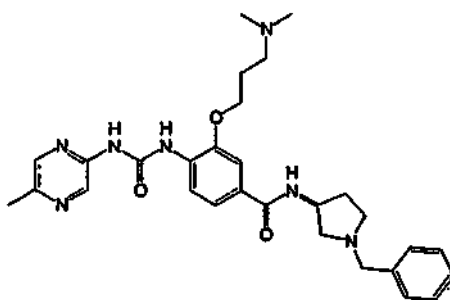
N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-dimetilamino-etilamina (37% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,38 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,12 (m, 2H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 444,2 (M+1)

Compuesto 243:



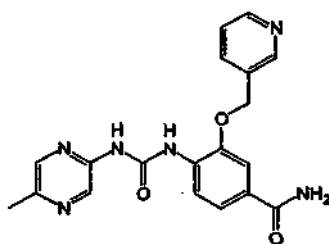
10 N-(3-S-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-(3-dimetilamino-propoxi)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-bencil-pirrolidin-3-S-ilamina (20% de rendimiento)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s ancho, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,72 (dd, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,76 (m, 1H)

EMBR (IEP, positivo) m/e 532,2 (M+1)

Compuesto 244:

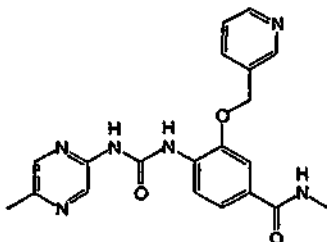


20 4-[3-(5-Metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando amoníaco (99% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m ancho, 1H), 7,26 (s ancho, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)

25 EMBR (IQPA, positivo) m/e 379,1 (M+1)

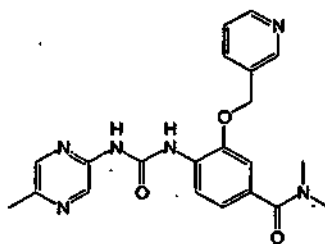
Compuesto 245:

N-Metil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando metilamina (99% de rendimiento).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,26 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,36 (s, 3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 393,2 (M+1)

Compuesto 246:

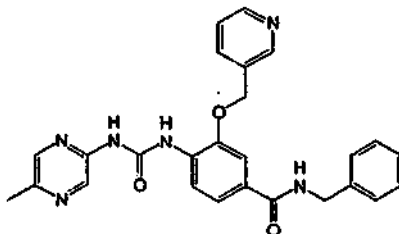
10

N,N-Dimetil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando dimetilamina (88% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,33 (s, 3H)

- 15 EMBR (IQPA, positivo) m/e 407,4 (M+1)

Compuesto 247:

N-Bencil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

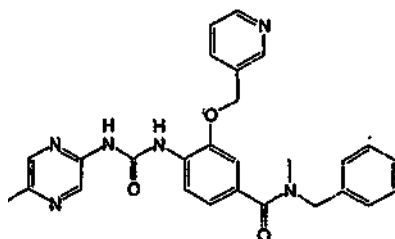
- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando bencilamina (41% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 2,32 (s,

3H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 469,1 (M+1)

Compuesto 248:



5

N-Bencil-N-metil-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

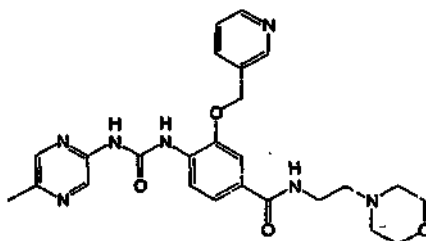
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando N-metil bencilamina (71% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,28 (m ancho, 1H), 7,95 (m ancho, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40-7,23 (m ancho, 7H), 7,06 (m, 1H), 5,23 (m ancho, 2H), 4,62 (m ancho, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

10

EMBR (IQPA, positivo) m/e 483,3 (M+1)

Compuesto 249:



15

4-[3-(5-Metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

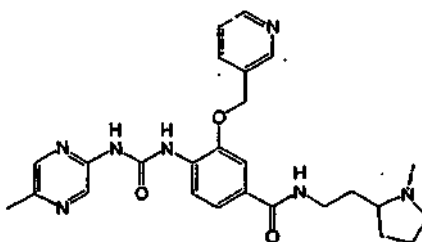
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-morfolin-4-il-etilamina (99% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,34 (s, 3H)

20

EMBR (IQPA, positivo) m/e 492,4 (M+1)

Compuesto 250:



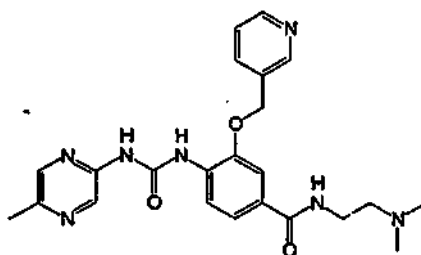
4-[3-(5-Metil-pirazin-2-il)-ureido]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina (99% de rendimiento).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,44 (m, 2H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 490,3 (M+1)

Compuesto 251:



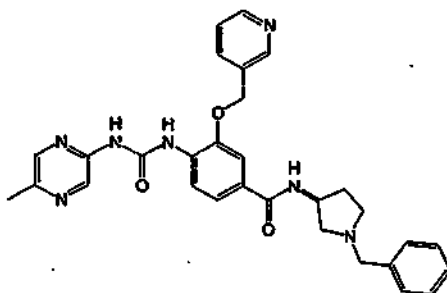
N-(2-Dimetilamino-etil)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 208 usando 2-dimetilamino-etilamina (99% de rendimiento).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m ancho, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 6H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 450,2 (M+1)

Compuesto 252:

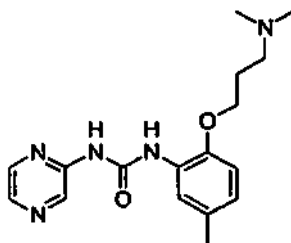


N-(3-S-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-3-(piridin-3-ilmetoxi)-benzamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 215 usando 1-bencil-pirrolidin-3-S-ilamina (99% de rendimiento).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 1H)

EMBR (IQPA, positivo) m/e 538,2 (M+1)

Compuesto 253:

## 1-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-5-metil-fenil)-carbámico. A una solución agitada de 2-amino-4-metil-fenol (6,15 g; 50 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió éster di-terc-butílico del ácido carbónico (9,8 g; 45 mmol) seguido por bicarbonato sódico (12,6 g; 150 mmol en 75 ml de H<sub>2</sub>O). Después de agitar durante 8 horas, la reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N (2 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-5-metil-fenil)-carbámico deseado como un sólido marrón (95% de rendimiento).

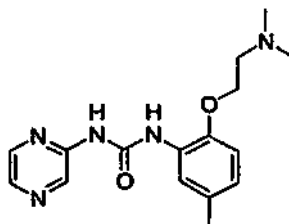
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido [2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-carbámico. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-5-metil-fenil)-carbámico (447 mg, 2,0 mmol), trifenil fosfina (525 mg, 2,0 mmol) y 3-(dimetilamino)-1-propanol (237 µl, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (394 µl, 2,0 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado.

Etapa 3: 2-(3-Dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenilamina. A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido [2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-carbámico (617 mg, 2,0 mmol) en 5 ml de dioxano se añadió ácido clorhídrico (2 ml; 4N en dioxano). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 20 ml de ácido clorhídrico 1N y se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase acuosa se basificó con carbonato sódico acuoso al 10% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El acetato de etilo se lavó con salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando la anilina correspondiente.

Etapa 4: 1-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-3-pirazin-2-il-urea. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenilamina (208 mg, 1,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) se añadió trietilamina (140 µl, 1,0 mmol) y trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió amino pirazina (95 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 65° C. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. El precipitado que se formó se filtró, se aclaró con tolueno (2 x 1 ml) y se secó a presión reducida (35% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,05 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 330,10 (M+1)

Compuesto 254:

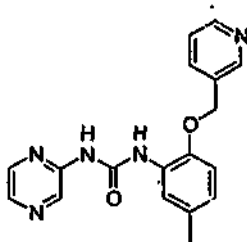
## 1-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando N,N-dimetiletanolamina (36% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,79 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 2,26 (s, 6H).

- 5 EMBR (IEP, positivo) m/e 316,21 (M+1)

Compuesto 255:



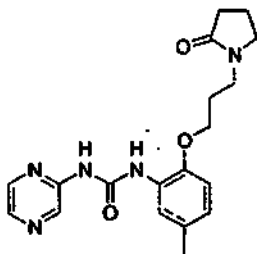
1-[5-Metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

- 10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 3-hidroximetil piridina (10% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,9 (dd, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 336,21 (M+1)

- 15 Compuesto 256:

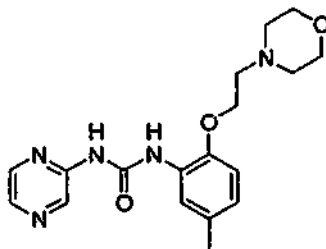


1-[5-Metil-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propanol (10% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,91 (t, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 392,2 (M+Na)

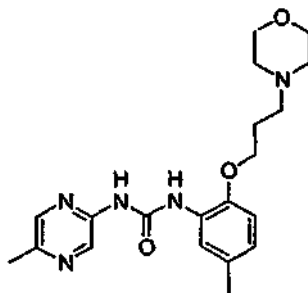
Compuesto 257:

## 1-[5-Metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-pirazin-2-il-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 2-morfolin-4-il-etanol (39% de rendimiento).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 358,2 (M+1)

Compuesto 258:

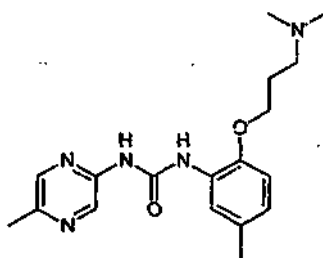
10

## 1-[5-Metil-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 3-morfolin-4-il-propanol (8% de rendimiento).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (t, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 386,31 (M+1)

Compuesto 259:

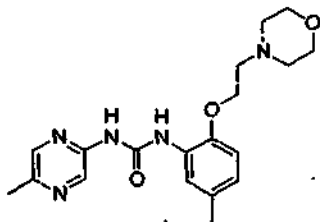
- 20 1-[2-(3-Dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 3-dimetilamino-propanol (40% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 6,80 (dd, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,05 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 344,20 (M+1)

5 Compuesto 260:



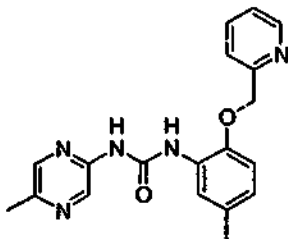
1-[5-Metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 2-morfolin-4-il-etanol (10% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,79 (s ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81 (dd, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 372,1 (M+1)

Compuesto 261:



15

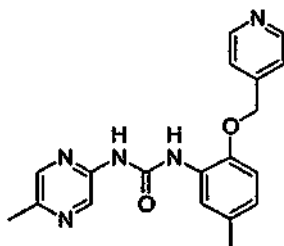
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 2-hidroximetil piridina (21% de rendimiento).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 372,2 (M+Na)

Compuesto 262:



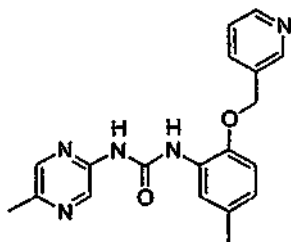
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 4-hidroximetil piridina (18% de rendimiento).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 350,21 (M+1)

Compuesto 263:



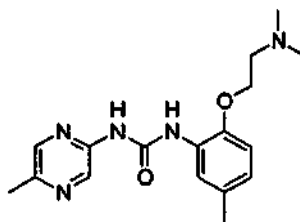
10 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando 3-hidroximetil piridina (10% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

15 EMBR (IEP, positivo) m/e 350,21 (M+1)

Compuesto 264:

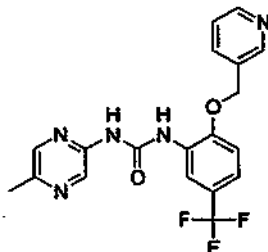


1-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 usando N,N-dimetil etanolamina (11% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 330,20 (M+1)

Compuesto 265:

1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-urea

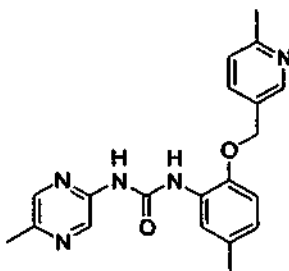
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253 3-hidroximetil piridina y 2-hidroxi-5-trifluorometil anilina (40% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,3 (s ancho, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 404,10 (M+1)

Compuesto 266:

10



1-[5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

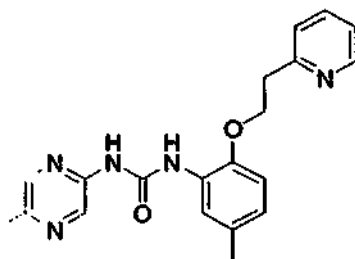
15 Etapa 1: (6-Metil-piridin-3-il)-metanol. A una solución agitada, enfriada (0 °C) de ácido 6-metil nicotínico (5,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (20 mmol; 20 ml de una solución 1M en tetrahidrofurano) gota a gota. La reacción se agitó durante 4 horas, se trató secuencialmente con 1 ml de H<sub>2</sub>O, 1 ml de hidróxido sódico acuoso al 15% y 3 ml de H<sub>2</sub>O. La reacción se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el alcohol como un aceite viscoso transparente.

Etapas 2-3: Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

20 Etapa 4: A una solución agitada de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (138 mg, 1,0 mmol) en tolueno (3,0 ml) se añadió azida de difenilfosforilo (216  $\mu$ l, 1,0 mmol) y trietilamina (140  $\mu$ l, 1,0 mmol). La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó hasta 90° C durante 15 minutos. La temperatura se redujo hasta 65°C y se añadió 5-metil-2-(6-metil-piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina (228 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó a dicha temperatura durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado que se formó durante la reacción se filtró, se aclaró con tolueno (2 x 1 ml) y se secó a presión reducida (36% de rendimiento).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,45 (s ancho, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,9 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 364,16 (M+1)

Compuesto 267:

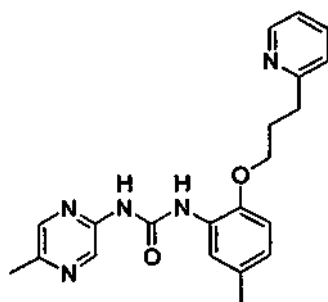
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-urea

- 5 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 2-(2-piridil)-etanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenilamina (37% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,70 (s ancho, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,80 (dd, 2H), 4,49 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

- 10 EMBR (IEP, positivo) m/e 364,14 (M+1)

Compuesto 268:

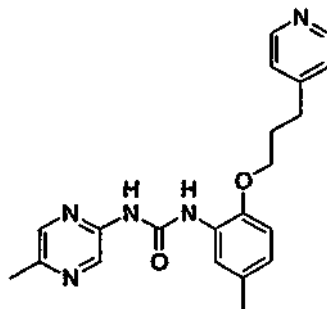
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(3-piridin-2-il-propoxi)-fenil]-urea

- 15 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 3-(2-piridil)-propanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(3-piridin-2-il-propoxi)-fenilamina (5% de rendimiento).

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,89 (s ancho, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,35 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 378,10 (M+1)

Compuesto 269:

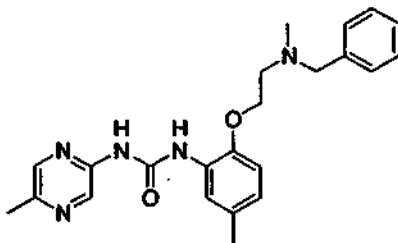
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(3-piridin-4-il-propoxi)-fenil]-urea

- 5 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 3-(4-piridil)-propanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(4-piridin-2-il-propoxi)-fenilamina (28% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,15 (s ancho, 1H), 8,51 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

- 10 EMBR (IEP, positivo) m/e 378,16 (M+1)

Compuesto 270:

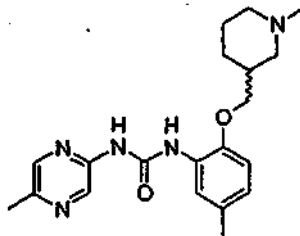
1-{2-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-5-metil-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- 15 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando N-metil-N-bencil etanolamina y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 2-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-5-metil-fenilamina (17% de rendimiento).

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,70 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 6,85 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 406,01 (M+1)

Compuesto 271:

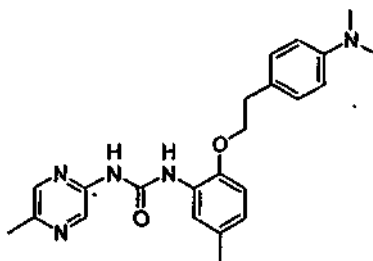
1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

5 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 3-hidroxi-1-metil piperidina y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamina (16% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,25 (s ancho, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (d ancho, 1H), 2,80 (d ancho, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,50-2,00 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 370,01 (M+1)

Compuesto 272:

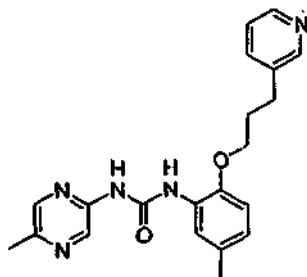
15 1-{2-[2-(4-Dimetilamino-fenil)-etoxi]-5-metil-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 2-(4-dimetilamino-fenil)-etanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 2-[2-(4-dimetilaminofenil)-etoxi]-5-metil-fenilamina (10% de rendimiento).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,15 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 405,90 (M+1)

Compuesto 273:

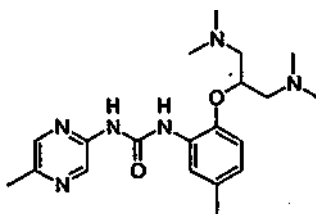
1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(3-piridin-3-il-propoxi)-fenil]-urea

5 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 3-(3-piridil)-propanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(3-piridin-3-il-propoxi)-fenilamina (16% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,95 (s ancho, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 377,91 (M+1)

Compuesto 274:

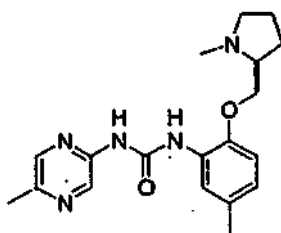
15 1-[2-(2-Dimetilamino-1-dimetilaminometil-etoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 1,3-bis-dimetilamino-propan-2-ol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 2-(2-amino-4-metil-fenoxi)-N,N, N',N'-tetrametil-propano-1,3-diamina (4% de rendimiento).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,69 (s ancho, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,80 (dd, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 2,35 (s, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 386,92 (M+1)

Compuesto 275:

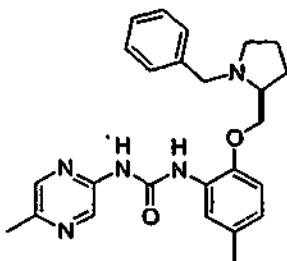
## 1-[5-Metil-2-(2-S-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 1-metil-pirrolidin-2-S-ilmetanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

- 5 Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(1-metilpirrolidin-2-S-ilmetoxi)-fenilamina (12% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,85 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,33 (s ancho, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,80-2,10 (m, 3H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 355 91 (M+1)

10 Compuesto 276:

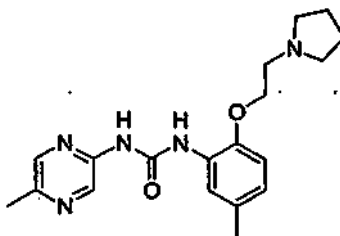
## 1-[2-(2-S-1-Bencil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- 15 Etapas 1-2: Reacción de Mitsunobu usando 1-bencil-pirrolidin-2-S-ilmetanol y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 253.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 266 usando 5-metil-2-(1-bencil-pirrolidin-2-S-ilmetoxi)-fenilamina (3% de rendimiento).

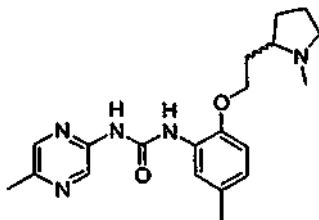
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 9,90 (s ancho, 1H), 9,59 (s ancho, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,25-7,50 (m, 6H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,80-2,10 (m, 3H), 1,10-1,30 (m, 2H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 43231 (M+1)

Compuesto 277:

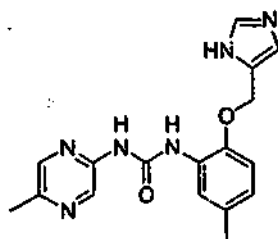
- 25 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 2-pirrolidin-1-il-etanol. (28% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10,01 (s, 1H), 9,85 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 356,2 (M+1).

Compuesto 278:

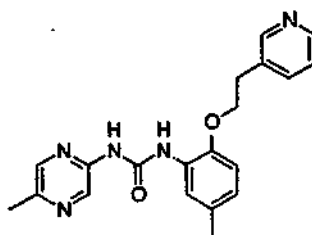
## 1-[5-Metil-2-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol. (32% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMAO)  $\delta$  10,01 (s, 1H), 9,85 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,20 (m, 3H), 3,00-4,00 (m, 11H), 2,80 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 370,2 (M+1).

Compuesto 279:

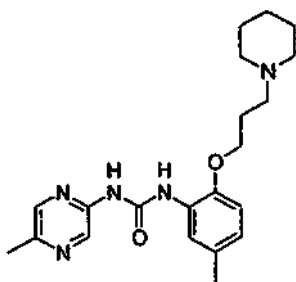
## 1-[2-(3H-Imidazol-4-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando (3H-imidazol-4-il)-metanol. (24% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,51 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 339,1 (M+1).

Compuesto 280:

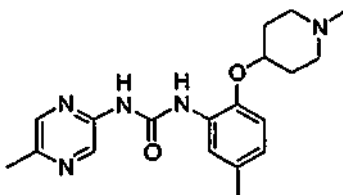
## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-urea

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 2-piridin-3-il-etanol. (16% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,98 (s ancho, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (dd, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 364,2 (M+1).

Compuesto 281:

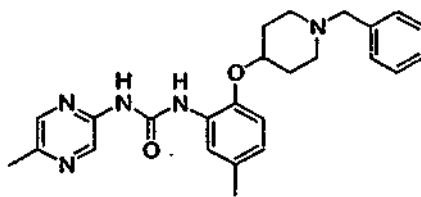
## 1-[5-Metil-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 3-piperidin-1-il-propan-1-ol. (33% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,21 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (dd, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,45 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 384,2 (M+1).

Compuesto 282:

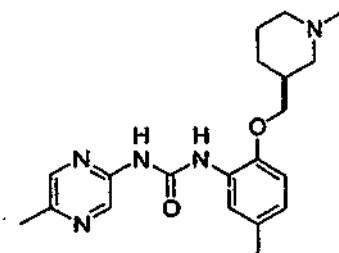
## 1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 1-metil-piperidin-4-ol. (4% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,22 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,81 (dd, 2H), 4,25 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (m, 4H), 1,90 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 355,9 (M+1).

Compuesto 283:

## 1-[2-(1-Bencil-piperidin-4-iloxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266, usando 1-bencil-piperidin-4-ol. (1% de rendimiento). EMBR (IEP, positivo) m/e 432,0 (M+1).

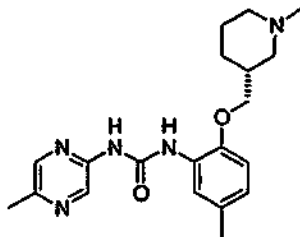
Compuesto 284:

## 1-[5-Metil-2-(3-(S)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapa 1: **(1-Metil-piperidin-3-(S)-il)-metanol**. A una solución agitada, enfriada de ácido (S)-(+)-N-boc nipecótico (5,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (20 ml, 20 mmol, 1M en tetrahidrofurano) gota a gota. La reacción se llevó a reflujo durante 12 horas y luego se enfrió hasta 0 °C. La reacción se inactivó con 1 ml de H<sub>2</sub>O, 1 ml de hidróxido sódico acuoso al 15%, 3 ml de H<sub>2</sub>O. La reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un aceite viscoso transparente.

Etapas 2-3: **5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-(S)-ilmetoxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

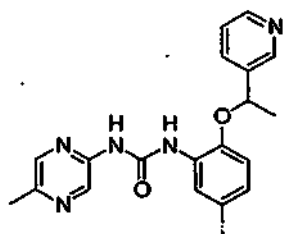
Etapa 4: Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 266 (33% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (s ancho, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (d ancho, 1H), 2,80 (d ancho, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,50-2,00 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 370,0 (M+1).

Compuesto 285:

## 1-[5-Metil-2-(3-(R)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1-3: **5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-(R)-ilmetoxi)-fenilamina** de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 284, usando ácido (R)-(+)-N-boc nipecótico.

Etapa 4: Se calentó hasta 90 °C azida del ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (1,2 eq.) disuelta en tolueno anhidro (concentración 0,1 M). Después de 20 minutos cesó la generación de N<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción color caramelo se enfrió hasta 60° C antes de añadir la anilina preparada antes como una solución en tolueno (1 eq.). Después de agitar durante 4 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado que se aisló por filtración (49% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (s ancho, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (d ancho, 1H), 2,80 (d ancho, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,50-2,00 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 2H). EMBR (IEP, positivo) m/e 370,0 (M+1).

Compuesto 286:

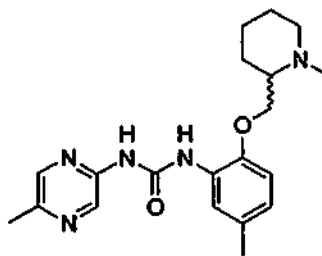
## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(1-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-urea

Etapa 1: **1-Piridin-3-il-etanol**. A una solución agitada, enfriada (-78°C) de piridin-3-carbaldehído (15 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió bromuro de metil magnesio (5 ml, 15 mmol, 3M en éter dietílico). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado (5 ml). El pH se ajustó hasta ~ 5,0 con carbonato sódico acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un aceite amarillo.

Etapas 2-3: **5-Metil-2-(1-piridin-3-il-etoxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

Etapas 4: La formación de la urea se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285. (17% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,49 (s ancho, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,49 (q, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (d, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 363,8 (M+1).

Compuesto 287:

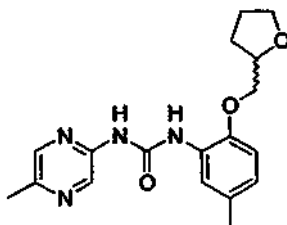


1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)urea

Etapas 1-2: **5-Metil-2-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

Etapas 3: La formación de la urea se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285. (11% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,90 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,58-3,00 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50-2,25 (m, 7H). EMBR (IEP, positivo) m/e 369,9 (M+1).

Compuesto 288:

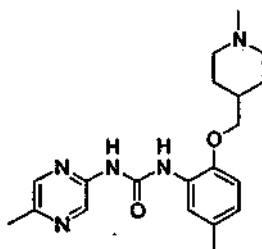


1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-urea

Etapas 1-2: **5-Metil-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

Etapas 3: La formación de la urea se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285. (12% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,25 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,20-2,20 (m, 4H). EMBR (IEP, positivo) m/e 342,9 (M+1).

Compuesto 289:

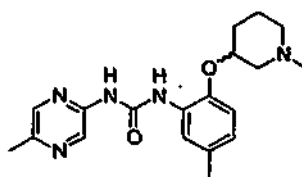


## 1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1: **(1-Metil-piperidin-4-il)-metanol**. A una solución agitada, enfriada de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico (5,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (20 ml, 20 mmol, 1M tetrahidrofurano) gota a gota. La reacción se agitó durante 4 horas, se inactivó con 1 ml de H<sub>2</sub>O, 1 ml de hidróxido sódico acuoso al 15% y 3 ml de H<sub>2</sub>O. La reacción se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un aceite viscoso transparente.

Etapas 2-3: **5-Metil-2-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

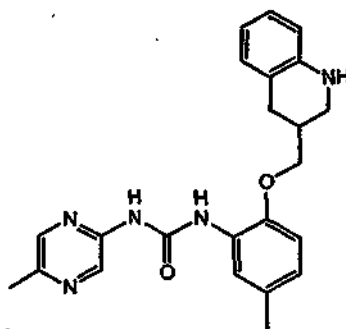
Etapas 4: Formación de urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285 (54% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,18 (s ancho, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,90 (d ancho, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (m, 6H), 1,50-2,10 (m, 7H). EMBR (IEP, positivo) m/e 369,2 (M+1).

Compuesto 290:

## 1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapas 1-2: **5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenilamina**. Reacción de Mitsunobu y desprotección de la anilina de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 253.

Etapas 3: Formación de urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285 (3% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,75 (s ancho, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 1,60-2,80 (m, 8H). EMBR (IEP, positivo) m/e 356,1 (M+1).

Compuesto 291:

## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea

Etapas 1: Éster metílico del ácido quinolin-3-carboxílico. A una solución agitada de ácido quinolin-3-carboxílico (346 mg, 2 mmol) disuelto en THF:MeOH 4:1 (6 ml) a 0 °C se añadió TMS-diazometano (2M en hexano) en varias porciones hasta que persistió un color amarillo del diazometano. La reacción se concentró dando el éster metílico como un sólido color castaño (244 mg, 65%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,44 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,02 (s, 3H)

Etapas 2: Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxílico y éster metílico del ácido 1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxílico. A una solución agitada del éster metílico del ácido quinolin-3-carboxílico (244 mg, 1,3 mmol) en ácido acético glacial (13 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH<sub>4</sub> (345 mg, 9,1 mmol) en varias porciones (reacción vigorosa). Después de completar la adición, la reacción era amarillo oscuro. Después de agitar durante 3 horas el color se volvió amarillo pálido. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó rápidamente durante 15 min. Se separaron las fases y las orgánicas se concentraron hasta un aceite amarillo. La TLC en EtOAc/hexano 15/85 mostró el consumo completo del material de partida y dos nuevas manchas de *r<sub>f</sub>* menores. El compuesto se sometió a cromatografía usando una columna Biotage 12M (cargada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y eluyó con EtOAc/hexano 15/85. La mancha de mayor *r<sub>f</sub>* correspondía al producto N-etilado (123 mg, 43%). La mancha

de menor *r<sub>f</sub>* correspondía al éster metílico del ácido tetrahydroquinolin-3-carboxílico deseado (93 mg, 37%). Derivado N-etilado: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 1,14 (t, 3H). Derivado N-H: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (m, 1H)

- 5 Etapa 3: (1,2,3,4-Tetrahydro-quinolin-3-il)-metanol. A una solución agitada del éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxílico (93 mg, 0,49 mmol) en 1,5 ml de Et<sub>2</sub>O a 0 °C bajo nitrógeno se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1M en Et<sub>2</sub>O) gota a gota con generación intensa de gas y formación de un precipitado blanco. Después de 30 min., la reacción se inactivó cuidadosamente con NaOH al 15% (3 ml) y se añadieron 3 ml de Et<sub>2</sub>O y la mezcla se agitó rápidamente a TA durante 15 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo (1 x 10 ml) con Et<sub>2</sub>O. Los orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se concentraron hasta el alcohol (64 mg, 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

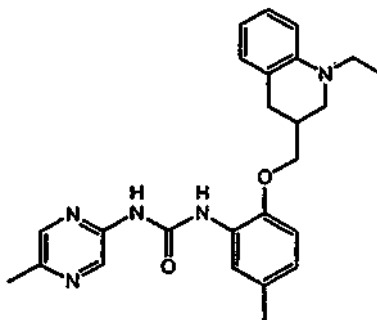
- 15 Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido [5-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilmetoxi)-fenil]-carbámico. A una solución agitada de 2-N-Boc-amino-4-metilfenol (88 mg, 0,39 mmol), (1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-il)-metanol (64 mg, 0,39 mmol) y trietilfosfina (103 mg, 0,39 mmol) en 850 µl de THF a 0 °C bajo nitrógeno se añadió una solución de DIAD (77 µl, 0,39 mmol) en 850 µl de THF. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, se concentró y se cargó directamente en una columna Biotage 12M con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y eluyó con hexano/EtOAc 96/4. El producto se aisló como un aceite amarillo (129 mg, 89%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s ancho, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,37 (ddd, 2H), 2,79 (ddd, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (s, 9H)

- 20 Etapa 5: Éster bencílico del ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico. A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido [5-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilmetoxi)-fenil]-carbámico. A una solución agitada de 2-N-Boc-amino-4-metilfenol (129 mg, 0,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió DIEA (61 µl, 0,35 mmol) seguido por cloroformiato de bencilo (50 µl, 0,35 mmol) y DMAP (4 mg, 0,035 mmol). Después de 24 horas, la reacción se diluyó hasta 30 ml con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó (2 x 30 ml) con HCl 2N y (2 x 30 ml) con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón que parecía ser una mezcla de producto y material de partida.

- 25 Etapa 6: Éster bencílico del ácido 3-(2-amino-4-metil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico. Una solución del éster bencílico del ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (bruto, 0,35 mmol) en HCl 4N en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente se agitó bajo un tubo de secado durante la noche. La suspensión se concentró por evaporación rotatoria, se diluyó hasta 30 ml con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (30 ml). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón que correspondía a la anilina bruta, que se usó sin purificación en la reacción de formación de la urea.

- 30 Etapa 7: Éster bencílico del ácido 3-[4-metil-2-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-fenoximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico. Se diluyó una solución 0,5 M de la azida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (204 µl) se diluyó con tolueno (408 µl) en un vial de reacción tapado con septum bajo nitrógeno y con agitación, se sumergió en un baño de aceite a 90 °C. Después de aproximadamente 2 minutos, se interrumpió la generación de nitrógeno de modo que se dejó que la reacción se enfriara hasta TA y se trató con una solución del éster bencílico del ácido 3-(2-amino-4-metil-fenoximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico bruto (aproximadamente 0,10 mmol) en tolueno (620 µl). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta TA durante la noche y se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración con tolueno y parecía ser una mezcla de producto protegido con Cbz y desprotegido.

- 35 Etapa 8: 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea. Se calentó en 5 ml de EtOAc en una pistola térmica en solución una suspensión agitada del éster bencílico del ácido 3-[4-metil-2-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-fenoximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico bruto (6,6 mg, 12 µmol). La solución transparente se enfrió hasta TA y se trató con trietilamina (3,4 µl, 24 µmol) seguido por catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio al 20% sobre carbón, 9 mg). La mezcla se llevó a un ciclo de vacío/purga tres veces con hidrógeno gas y luego se mantuvo bajo una presión de 1 atmósfera durante 1 hora. La reacción se filtró a través de papel de filtro GF/F con EtOAc y se concentró hasta un sólido blanco que corresponde al producto deseado (4,7 mg, 100%). RMN de <sup>1</sup>H (40 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,26 (t, 1H), 2,92 (ddd, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) EMBR (IQPA, positivo) m/e 404,2 (M+1).

Compuesto 292:

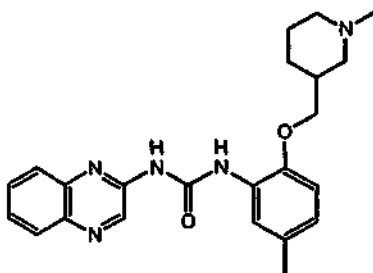
## 1-[2-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapa 1: (1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-metanol. A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxílico (123 mg, 0,56 mmol) en 1,5 ml de Et<sub>2</sub>O a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota LAH (1M en Et<sub>2</sub>O) gota a gota con generación vigorosa de gas y formación de un precipitado blanco. Después de 30 min., la TLC en EtOAc/ hexano 3/7 mostró la pérdida completa de material de partida y la aparición de una mancha limpia de menor rf. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaOH al 15% (3 ml) y se añadieron 3 ml de Et<sub>2</sub>O y la mezcla se agitó rápidamente a TA durante 15 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 1 x 10 ml con Et<sub>2</sub>O. Los orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un aceite transparente que correspondía al alcohol deseado (105 mg, 95%).

Etapa 2: Éster terc-butilico del ácido [2-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-carbámico. A una solución agitada de (1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-metanol (105 mg, 0,55 mmol, preparado en la Etapa 2, Compuesto 126xx), 2-N-Boc-amino-4-metilfenol (123 mg, 0,55 mmol) y trifetilfosfina (144 mg, 0,55 mmol) en 850 µl de THF a 0 °C bajo nitrógeno se añadió una solución de DIAD (108 µl, 0,55 mmol) en 850 µl de THF. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, se concentró y se cargó directamente en una columna Biotage 12M con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y eluyó con hexano/EtOAc 96/4 dando el fenol alquilado deseado como una espuma blanca (40 mg, 18%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s ancho, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,79 (ddd, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,16 (t, 3H).

Etapa 3: 2-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenilamina. Una solución de éster terc-butilico del ácido [2-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-carbámico (40 mg, 0,1 mmol) se agitó en HCl 4N en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente bajo un tubo de secado durante la noche. La suspensión se concentró por evaporación rotatoria, se diluyó hasta 30 ml con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (30 ml). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón que se usó sin purificación en la siguiente reacción.

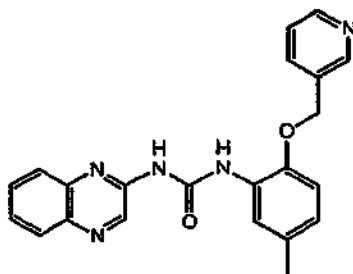
Etapa 4: 1-[2-(1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2 il)-urea. Se diluyó una solución 0,5 M de la acil azida (182 µl) con 364 µl de tolueno en un vial de reacción tapado con septum bajo nitrógeno y con agitación, se sumergió en un baño de aceite a 90°C. Después de aproximadamente 20 minutos cesó la generación de N<sub>2</sub> gas y la reacción se dejó enfriar hasta ta y se trató con una solución de 2-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilmetoxi)-5-metil-fenilamina (27 mg, 0,91 mmol) en 550 µl de tolueno. La mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta TA durante la noche y se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración con tolueno y la urea deseada se aisló como un sólido color castaño (7 mg, 18 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,34 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H); 8,21 (s, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,61 (t, 1H 4,05 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,32 (t, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,91 (ddd, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,04 ( 3H). EMBR (IQPA, positivo) m/e 431,9 (M+1).

Compuesto 293:

## 1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea

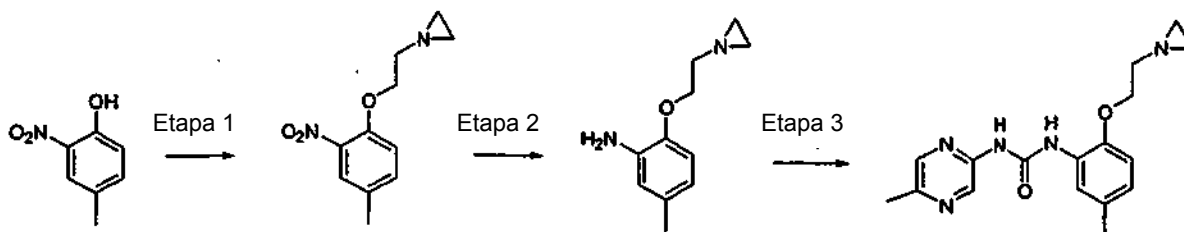
Etapa 1: Azida de quinoxalin-2-carbonilo. Se trató una solución agitada de ácido quinoxalin-2-carboxílico (348 mg, 2 mmol) en THF (6 ml) a  $t_a$  bajo nitrógeno con diisopropiletilamina (365  $\mu$ l, 2,1 mmol) seguido por azida de difenilfosforilo (410  $\mu$ l, 1,9 mmol). Después de agitar durante la noche la reacción se diluyó hasta 60 ml con Et<sub>2</sub>O y se lavó 2 x 60 ml con NaCl sat. Se produjo un aceite marrón insoluble que se separó con la fase acuosa y se supuso que era una impureza de difenilfosfatenio. Los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron dando un sólido color castaño que corresponde a la azil azida (350 mg, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (m, 2H)

Etapa 2: 1-[5-Metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea. Una solución de azida de quinoxalin-2-carbonilo (66 mg, 0,33 mmol) en tolueno (1,7 ml) se agitó bajo nitrógeno y se sumergió en un baño de calentamiento a 90 °C. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió hasta 65 °C y se añadió 5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamina (70 mg, 0,3 mmol) sólida. La reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas y luego se dejó enfriar hasta  $t_a$  durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con tolueno (62 mg, 51%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,58 (s ancho, 1H), 9,27 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 6,86 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,05 (m, 1H). EMBR (IQPA, positivo) m/e 405,9 (M+1).

Compuesto 294:

## 1-[5-Metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea

Etapa 1: 1-[5-Metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea. Se sumergió en un baño de calentamiento a 90°C una solución agitada de azida de quinoxalin-2-carbonilo (92 mg, 0,46 mmol, preparada como antes) en 1,5 ml de tolueno bajo nitrógeno. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió hasta 65 °C y se trató con 5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina sólida (90 mg, 0,42 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas y luego se dejó enfriar hasta  $t_a$  durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage 12M con EtOAc/hexano 2/3 dando urea pura como un sólido color castaño (20 mg, 12%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,99 (s ancho, 1H), 9,64 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). EMBR (IQPA, positivo) m/e 385,9 (M+1).

Compuesto 295:

Compuesto 130

## Etapa 1 Procedimiento de Mitsunobu:

**1-[2-(4-Metil-2-nitro-fenoxi)-etil]-aziridina.** Una solución de 2-nitro-4-metilfenol (505 mg, 3,3 mmol, 1,1 eq.) y 2-aziridin-1-il-etanol (3,0 mmol, 1eq.) en 10 ml de THF se agitó a 0 °C. Se añadieron trifenilfosfina (0,87 g, 3,30 mmol, 1,1 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo, (0,67 g 3,30 mmol, 1,1 eq.), y se dejó calentar la solución hasta temperatura ambiente. Después de 18h, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, y se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó de nuevo con HCl 1 N (3x 20 ml). Se basificó la fase acuosa con NaOH 3 N hasta pH > 12 y se extrajo con EtOAc, (3x 50 ml) dando producto bruto. El producto final se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5 - 10 % de MeOH en diclorometano. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,61 Hz,

1H), 7,01 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 4,26 (t,  $J = 5,09$  Hz, 2H), 2,67 (t,  $J = 5,48$  Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).

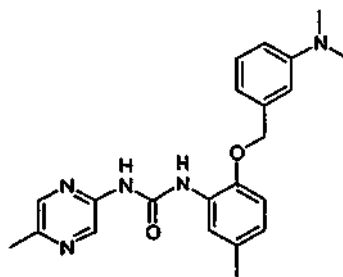
Etapa 2 Reducción de Nitro.

5 **2-(2-Aziridin-1-il-etoxi)-5-metil-fenilamina.** Una solución de 3-nitro-4-alcoxi tolueno (1,0 mmol) en 20 ml EtOH se sometió a hidrogenación a 2 atm sobre 300 mg de Pd al 10% sobre carbón durante 30 minutos. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró dando el producto deseado, que se usó directamente sin purificación posterior.

Etapa 3 Formación de la Urea

10 **1-[2-(2-Aziridin-1-il-etoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.** Una solución de azida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (196 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq.) en 20 ml de tolueno anhidro se calentó hasta 90 °C. Después de 20 minutos cesó la generación de  $N_2$ , y la mezcla de reacción se enfrió hasta 60 °C antes de añadir anilina (1,0 mmol, 1 eq.) como una solución en 2 ml de tolueno. Después de agitar durante 4 h a 60 °C. La mezcla de reacción se repartió entonces entre 50 ml de EtOAc y  $NaHCO_3$  saturado, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,30 (m, 2H). EM IQPA-pos, M/e 328,0 (M+1)

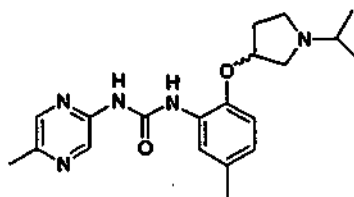
Compuesto 296:



1-[2-(3-Dimetilamino-benciloxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

20 Se preparó a partir de (3-dimetilamino-fenil)-metanol, como se describe antes para el Compuesto 295. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,87 (m, 6H), 5,01 (s, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,35 (s, 6H). EM IQPA-pos, M/e 391,9 (M+1)

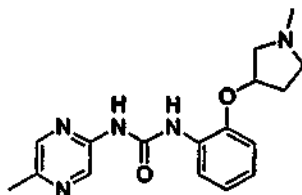
Compuesto 297:



25 1-[2-(1-Isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

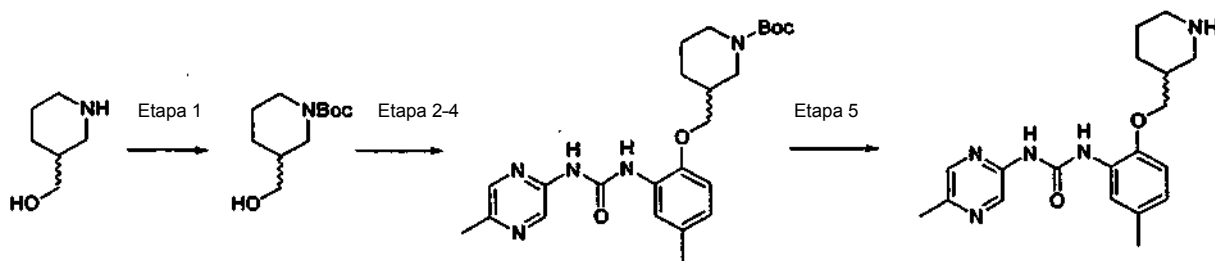
Se preparó a partir de 3-hidroxi-1-isopropil-pirrolidina, como se describe antes para el Compuesto 295. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,08 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 7,83$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,01 (m, 6H). EM IQPA-pos, M/e 369,9 (M+1)

30

Compuesto 298:

1-[5-Metil-2-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.

5 Se preparó a partir de (1-metil-pirrolidin-3-il)-metanol como se describe antes para el Compuesto 295. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,13 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). EM IQPA-pos, M/e 341,9 (M+1)

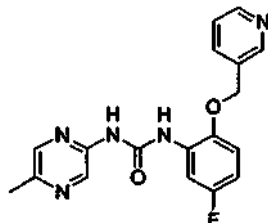
Compuesto 299:

Compuesto 134

10 **Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico.** A una solución agitada de 3-hidroximetil piperidina (403 mg, 3,5 mmol, 1 eq.) en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado a  $0^\circ\text{C}$  se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (803 mg, 3,68 mmol, 1,05 eq.) en varias porciones. Después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h, la solución se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con 2 x 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos reunidos se lavaron con agua, luego con salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando la amina protegida con Boc que se usó en la etapa siguiente.

15 **Etapas 2-4: Éster terc-butílico del ácido 3-[4-metil-2-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico** se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico, como se describe antes para el Compuesto 295. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH al 5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

20 **Etapa 5: 1-[5-Metil-2-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.** La retirada del grupo Boc se llevó a cabo tratando con una solución a  $0^\circ\text{C}$  del derivado protegido (180 mg, 0,395 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 2 ml de TFA. Después de agitar durante 18h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío, y el residuo se recogió en 20 ml de EtOAc y se lavó con 10 ml de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos reunidos se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando 128 mg (91%) de la amina deseada. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,16 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,8 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,11 (m, 1H). EM IQPA-pos, M/e 356,0 (M+1)

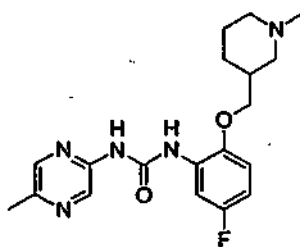
Compuesto 300:

## 1-[5-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- 5 Etapa 1: **3-(4-Fluoro-2-nitro-fenoximetil)-piridina**. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 1,4-difluoro-2-nitro-benceno (3,0 mmol) y 3-piridilcarbinol (3,1 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (3,2 mmol; 3,2 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado.
- 10 Etapa 2: **5-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina**. A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 4-fluoro-2-nitro-fenoximetil-piridina (1,0 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) se añadió polvo de zinc (2,0 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado.
- 15 Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (23% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,62 (s ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,43 (s ancho, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 354,10 (M+1).

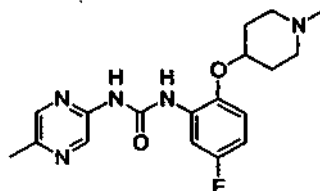
Compuesto 301:

20



## 1-[5-Fluoro-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- Etapas 1-2: De acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 300, usando 1,4-difluoro-2-nitrobenceno y 1-metil-3-hidroximetilpiperidina.
- 25 Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 285 (62% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,50-2,30 (m, 8H). EMBR (IEP, positivo) m/e 374,21 (M+1).

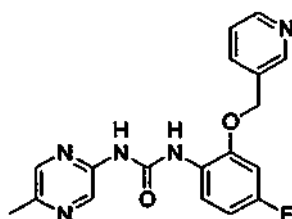
Compuesto 302:

1-[5-Fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- 5 Etapas 1-2: De acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 300, usando 1,4-difluoro-2-nitrobenceno y 1-metil-4-hidroxipiperidina.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (78% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,49 (s ancho, 1H), 8,89 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-2,30 (m, 6H). EMBR (IEP, positivo) m/e 359,91 (M+1).

10 Compuesto 303:



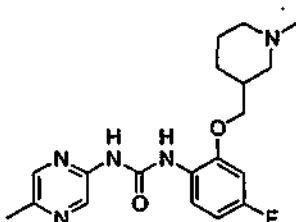
1-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

- 15 Etapa 1: **3-(5-Fluoro-2-nitro-fenoximetil)-piridina** A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 2-nitro-5-fluoro-fenol (2,0 mmol), trifenilfosfina (2,0mmol) y 3-hidroximetilpiridina (2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 mmol en 1 ml de tetrahidrofurano). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado.

- 20 Etapa 2: **4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina** Reducción de Nitro de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 300.

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (60% de rendimiento).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,41 (s ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 354,21(M+1).

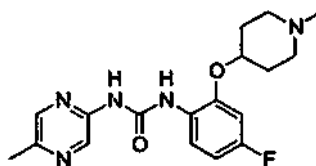
Compuesto 304:

## 1-[4-Fluoro-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con los procedimientos para el Compuesto 303, usando 2-nitro-5-fluorofenol y 1-metil-3-hidroximetil piperidina:

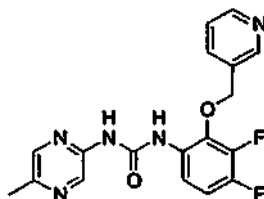
5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s ancho, 1H), 8,19 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,60-2,10 (m 5H).

EMBR (IEP, positivo) m/e 373,95 (M+1).

Compuesto 305:

## 10 1-[4-Fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Se preparó de acuerdo con los procedimientos para el Compuesto 303, usando 2-nitro-5-fluorofenol y 1-metil-4-hidroxipiperidina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,35 (s ancho, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80-2,30 (m, 6H). EMBR (IEP, positivo) m/e 359,93 (M+1).

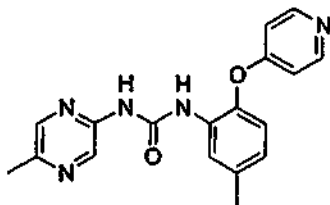
15 Compuesto 306:

## 1-[3,4-Difluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

20 Etapa 1: **3-(2,3-Difluoro-6-nitro-fenoximetil)-piridina** A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 2,3-difluoro-6-nitrofenol (2,0 mmol), trifenil fosfina (2,0 mmol), y 3-hidroximetilpiridina (2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 mmol en 1 ml de tetrahidrofurano). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto deseado

25 Etapa 2: **3,4-Difluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina** Reducción de Nitro de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 300.

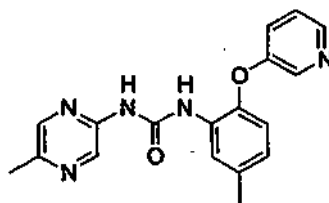
Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (20% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,49 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 372,10 (M+1).

Compuesto 307:

## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-4-iloxi)-fenil]-urea

Etapa 1: **5-Metil-2-(piridin-4-iloxi)-fenilamina** A una solución agitada de 2-amino-4-metil fenol (616 mg; 5,0 mmol) y 4-cloropiridina (625 mg; 5,5 mmol) en dimetil sulfóxido (5 ml) se añadió hidróxido sódico (600 mg; 15,0 mmol, en 1 ml de agua). La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), y salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El producto bruto se purificó usando el cartucho Biotage 40M eluyendo con cloruro de metileno:metanol:amoníaco (90:8:2) proporcionando un aceite amarillo claro (10% de rendimiento).

Etapa 2: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (36% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,41 (s ancho, 1H), 8,52 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,80-7,00 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 335,91 (M+1).

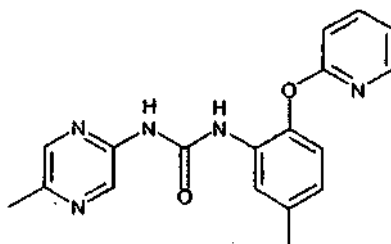
Compuesto 308:

## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-3-iloxi)-fenil]-urea

Etapa 1: **3-(4-Metil-2-nitro-fenoxi)-piridina** A una solución agitada de 1-cloro-4-metil-2-nitrobenceno (686 mg; 4,0 mmol) y piridin-3-ol (418 mg; 4,40 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (1,22 g, 8,80 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El producto bruto se purificó usando el cartucho Biotage 40M eluyendo con hexanos y acetato de etilo (1:1) proporcionando un aceite amarillo claro (27% de rendimiento).

Etapa 2: **5-Metil-2-(piridin-3-iloxi)-fenilamina** A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 3-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-piridina (1,0 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) se añadió polvo de zinc (2,0 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando un aceite marrón (95% de rendimiento).

Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (45% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,49 (s ancho, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 335,91 (M+1).

Compuesto 309:

## 1-(5-Metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-2-iloxi)-fenil]-urea

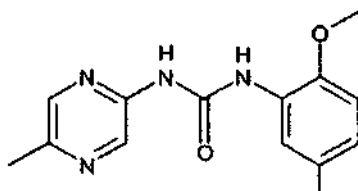
- 5 Etapa 1: **2-(4-Metil-2-nitro-fenoxi)-piridina** A una solución agitada de 1-cloro-4-metil-2-nitrobenceno (686 mg; 4,0 mmol) y piridin-2-ol (418 mg; 4,40 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (1,22 g, 8,80 mmol). La reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), y salmuera (50 ml), luego se secó (MSO<sub>4</sub>) y se filtró. El producto bruto se purificó usando el cartucho Biotage 40M eluyendo con hexanos y acetato de etilo (1:1) proporcionando un aceite amarillo claro (11% de rendimiento).
- 10 Etapa 2: **5-Metil-2-(piridin-2-iloxi)-fenilamina** A una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C) de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-piridina (1,0 mmol) en metanol (2 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (1 ml) se añadió polvo de zinc (2,0 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml con carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La solución filtrada se concentró a presión reducida proporcionando una espuma blanca (77% de rendimiento).
- 15 Etapa 3: Formación de la urea de acuerdo con el procedimiento para el Compuesto 295 (43% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s ancho, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 2,49 (2, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/c 335,91 (M+1).

## Aminopirazina ureas sustituidas; Procedimiento general:

- 20 A una solución agitada 0,3 M del derivado de aminopirazina (1 equiv.) en dicloroetano a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 2-metoxi-5-metilfenilisocianato (1 equiv.). La reacción se calentó hasta 80°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. En la mayoría de los casos, el producto precipitó y se aisló por filtración. De forma alternativa, el producto se podía aislar por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como eluyente.

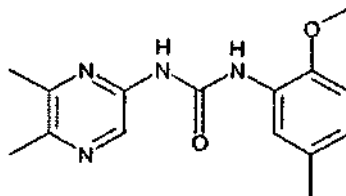
Compuesto 311:

25



## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

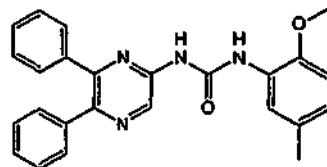
- 30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-4-metilpirazina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,12 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 273,2 (M+1).

Compuesto 312:

## 1-(5,6-Dimetil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Etapa 1: **2-Amino-5,6-dimetilpirazina**. Se agitó dibromhidrato de glicina amidina (620 mg, 264 mmol) en 6 ml de MeOH a -30°C (baño de acetonitrilo/CO<sub>2</sub>) en un matraz tapado. Se agitó butanodiona (232 µl, 2,64 mmol) por separado en 6 ml de H<sub>2</sub>O con acetato sódico (700 mg) hasta homogeneidad. La dicetona se añadió a la solución de amidina mediante una pipeta seguido por 2,5 ml de NaOH 3,6 M. La solución amarilla se dejó calentar lentamente hasta TA y luego se agitó durante la noche. Se eliminó el MeOH por evaporación rotatoria y la solución acuosa se extrajo 3 X 30 ml con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un sólido amarillo que contenía algunas impurezas. El sólido se trituroó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O y se filtró dando compuesto puro (55 mg, 17%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 4,25 (s ancho, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-5,6-dimetilpirazina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,43 (s ancho, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EMBR (IQPA, positivo) m/c 287,1 (M+1).

Compuesto 314:

## 1-(5,6-Difenil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Etapa 1: **2-Hidroxi-5,6-difenilpirazina**. A una suspensión agitada de clorhidrato de glicinamida (1,1 g, 10 mmol) en 20 ml de MeOH a 0 °C se añadió NaOH al 20% (10 ml, 50 mmol). Se formó una solución transparente y se trató lentamente en varias porciones con bencilo (2,1 g, 10 mmol) como un sólido. La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se neutralizó hasta aproximadamente pH=7 con HCl concentrado. El color amarillo brillante desapareció y se formó un precipitado castaño. El material se aisló por filtración con MeOH y se trituroó con EtOAc dando 2-hidroxi-5,6-difenilpirazina (2 g, 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,39-7,21 (m, 6H).

Etapa 2: **2-Cloro-5,6-difenilpirazina**. Una solución agitada de 2-hidroxi-5,6-difenilpirazina (430 mg, 1,7 mmol) en 5,2 ml de POCl<sub>3</sub> en un vial de reacción tapado se calentó hasta 100 °C durante 4 horas. La solución naranja se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó rápidamente en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% enfriado en hielo (100 ml) durante 15 minutos. La fase orgánica se aisló y se lavó 2 x 100 ml con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta la cloropirazina, que existía como sólido blanco (450 mg, cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,36-7,24 (m, 6H).

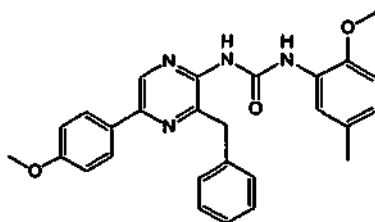
Etapa 3: **2-Azido-5,6-difenilpirazina**. A una solución agitada de 2-cloro-5,6-difenilpirazina (45 mg, 0,17 mmol) en 500 µl de DMF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió azida de sodio (11 mg, 0,17 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó 4 x 30 ml con H<sub>2</sub>O y 1 x 30 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta la 2-azidopirazina, que existía como un sólido amarillo (45 mg, cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 7,58-7,42 (m, 6H), 7,36-7,23 (m, 4H).

Etapa 4: **2-Amino-5,6-difenilpirazina**. A una solución agitada de 2-azido-5,6-difenilpirazina (45 mg, 0,17 mmol) en 50 ml de EtOAc a temperatura ambiente se añadió trietilamina (100 µ) seguida por catalizador de Pearlman (50 mg). La suspensión se llevó a un ciclo de vacío/purga tres veces con hidrógeno gas y se mantuvo bajo 1 atmósfera de hidrógeno

durante 2 horas. La suspensión se filtró entonces a través de papel de filtro GF/F con EtOAc y se concentró. El producto bruto eluyó a través de una columna Biotage 12S con EtOAc/hexano 1/1 dando producto bruto, como un aceite transparente (25 mg, 59%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,42-7,20 (m, 10H), 4,62 (s ancho, 2H)

- 5 Etapa 5: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-5,6-difenilpirazina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,37-7,23 (m, 10H), 6,81 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

Compuesto 315:

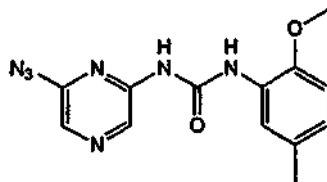


10

1-[3-Bencil-5-(4-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-3-bencil-4-(4-metoxifenil)pirazina RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 477,2 (M+1).

- 15 Compuesto 316:

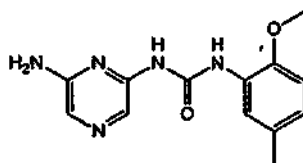


1-(6-Azido-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

- 20 Etapa 1: **Tetrazolo[1,5-a]pirazin-5-ilamina.** Se preparó de acuerdo con el procedimiento de Shaw, J.T.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 11.

Etapa 2: Se preparó usando el procedimiento general para carbamato de p-nitrofenilo descrito para el Compuesto 166 (etapa 2) usando tetrazolo[1,5-a]pirazin-5-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,72 (s ancho, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 300,0 (M+1).

- 25 Compuesto 317:

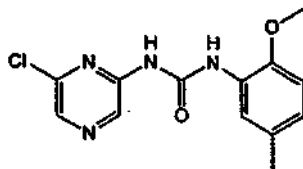


1-(6-Amino-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

- 30 A una solución agitada de 1-(6-azido-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea (8 mg, 27  $\mu\text{mol}$ ), EtOA al 95% (2 ml) a temperatura ambiente se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (10  $\mu\text{l}$ ) y Pd al 10% sobre C (25 mg). La suspensión se llevó a un ciclo de vacío/purga tres veces con hidrógeno gas y luego se mantuvo bajo una presión de 50 psi de hidrógeno y se

agitó en un agitador de Parr. Después de 2 horas se repitió el ciclo de vacío/purga y la reacción se mantuvo bajo hidrógeno durante otras 2 horas. La suspensión se filtró entonces a través de papel de filtro GF/F con EtOH y se concentró hasta una película amarilla (3 mg, 41%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 274,2 (M+1).

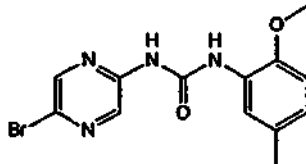
5 Compuesto 318:



1-(6-Cloro-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

10 A una solución agitada de 2-amino-6-cloropirazina (130 mg, 1 mmol) en 3 ml de THF a 0 °C bajo nitrógeno se añadió yoduro de metil magnesio (3M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 330  $\mu$ , 1 mmol) dando una suspensión amarilla que se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La suspensión se trató con el isocianato puro (147  $\mu$ , 1 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (30 ml). Los orgánicos se aislaron y se lavaron 1 x 30 ml con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y 1 x 30 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un residuo bruto que se trituró con EtOAc dando, después de filtrar, la urea producto como un sólido blanco (27 mg, 9%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 293,0 (M+1).

Compuesto 319:



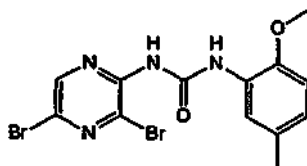
20 1-(5-Bromo-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Etapa 1: **2-amino-5-bromopirazina**. A una solución agitada, enfriada (0°C) de amino pirazina (5,0 g, 52,6 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se añadió N-bromosuccinimida (9,39 g, 52,8 mmol). Después de agitar durante 24 horas, la reacción se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (3 x 50 ml), agua (50 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida, se recogió en el mínimo de acetato de etilo (5 ml) seguido por hexanos (200 ml). Se formaron cristales amarillos que se filtraron y se secaron. (56 % de rendimiento).

25 Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-4-bromopirazina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

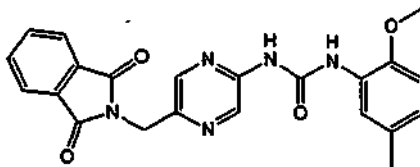
Compuesto 320:

30



1-(3,5-Dibromo-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310, usando 2-amino-4,6-dibromopirazina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

Compuesto 321:

## 1-[5-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-pirazin-2-il]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

- 5 Etapa 1: **Éster terc-butílico del ácido (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbámico.** A una solución agitada de 2-Boc-amino-5-metil pirazina (134 g, 6,4 mmol), en 20 ml de  $\text{CCl}_4$  a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió *N*-bromosuccinimida (1,14 g, 6,4 mmol) seguida por peróxido de benzoilo (125 mg). La solución se irradió con una lámpara reflectora de 100 vatios, que provocó el reflujo vigoroso de la reacción. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó hasta 125 ml con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó 1 x 125 ml con solución de bisulfito sódico al 10% y 1 x 125 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón, que se cargó directamente en una columna Biotage 40S con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y eluyó con EtOAc/hexano 15/85 dando el bromuro de bencilo deseado como un sólido amarillo (954 mg, 51%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

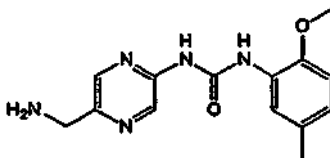
- 15 Etapa 2: **Éster terc-butílico del ácido [5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-pirazin-2-il]-carbámico.** A una solución agitada de ftalimida (971 mg, 6,6 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en polvo (1,37 g, 9,9 mmol) en acetonitrilo (9,9 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió el bromuro (954 mg, 3,3 mmol) como un sólido. La suspensión se calentó hasta 65° C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la reacción se repartió entre EtOAc (60 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (60 ml). Los orgánicos se aislaron y se lavaron 2 x 50 ml con  $\text{H}_2\text{O}$  y 1 x 50 ml con NaCl saturado. Los orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró para retirar el exceso de ftalimida sólida y el filtrado parcialmente concentrado y se cargó directamente en una columna Biotage 40S y eluyó con EtOAc/hexano 3/7 dando la ftalimida deseada como un sólido blanco (495 mg, 42%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,39 (s ancho, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

- 25 Etapa 3: **2-(5-Amino-pirazin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona.** A una solución agitada de la ftalimida (495 mg, 1,4 mmol) en 7 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente en un matraz tapado se añadió ácido trifluoroacético (7 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró para eliminar el ácido trifluoroacético en exceso y luego se disolvió en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10/1, se agitó rápidamente y se trató con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (200 ml). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron dando la aminopirazina libre como un sólido amarillo (260 mg, 73%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 4,83 (s, 2H).

30 Etapa 4: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-(5-amino-pirazin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 418,1 (M+1).

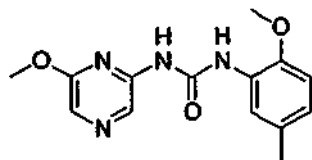
Compuesto 322:

35



## 1-(5-Aminometil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

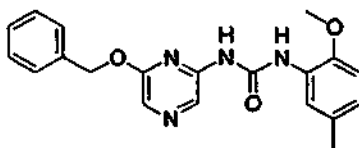
- 40 A una solución agitada de 1-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-pirazin-2-il]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea (16 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ) en 380  $\mu\text{l}$  EtOH al 95% y 100  $\mu\text{l}$  de DMF a temperatura ambiente en un vial de reacción tapado se añadió monohidrato de hidrazina (3,8  $\mu\text{l}$ , 76  $\mu\text{mol}$ ). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se formó un precipitado blanco. El precipitado se separó por filtración, se secó y se trituró con EtOAc para eliminar las impurezas basadas en ftalimida proporcionando el producto como un sólido blanco (7,9 mg, 72%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,39 (s ancho, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). CLEMBR (IEP, positivo) m/e 288,2 (M+1).

Compuesto 323:

## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-urea

- 5 Etapa 1: **2-amino-6-metoxipirazina**. A una solución agitada de metanol (89  $\mu$ l; 2,2 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió hidruro sódico (53 mg; 2,2 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 2-amino-6-cloropirazina (258 mg; 2,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C. Después de agitar durante 12 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El producto bruto se purificó usando el cartucho Biotage 12i eluyendo con hexano y acetato de etilo (3:1) proporcionando un sólido blanco (11% de rendimiento).

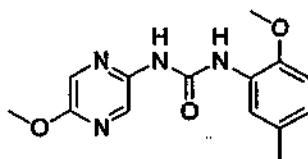
Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-6-metoxipirazina. (8% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 289,10 (M+1).

15 Compuesto 324:

## 1-(6-Benciloxi-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

- 20 Etapa 1: **2-amino-6-benciloxipirazina**. A una solución agitada de alcohol bencílico (432  $\mu$ l; 4,0 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió hidruro sódico (96 mg; 4,0 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 2-amino-6-cloropirazina (258 mg; 2,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C. Después de agitar durante 12 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El producto bruto se purificó usando el cartucho Biotage 12i eluyendo con hexano y acetato de etilo (3:1) proporcionando un sólido blanco (33% de rendimiento).

Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-6-benciloxipirazina. (34% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  9,99 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 365,10 (M+1).

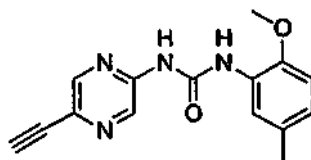
30 Compuesto 325:

## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-urea

- 35 A una solución agitada de 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea (47 mg; 0,14 mmol) en *N*-metil pirrolidinona (300  $\mu$ l) se añadió metóxido sódico (0,5 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C. Después de agitar

durante 12 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml), salmuera (30 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El producto bruto se purificó usando una placa preparativa de 0,5 mm eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) proporcionando un sólido amarillo (13% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,80 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 289,10 ( $\text{M}+1$ ).

Compuesto 326:

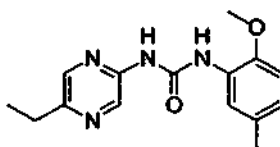


1-(5-Etinil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

- 10 Step1: **2-Amino-5-alquiniipirazina**. A una solución agitada de 5-bromo-2-aminopirazina (432 mg; 2,5 mmol),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (91 mg; 0,13 mmol),  $\text{CuI}$  (1,2 g, 6,5 mmol) en trietilamina (8 ml) se añadió TMS-acetileno. La reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1x 30 ml), salmuera (30 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El producto bruto se diluyó en 1 ml de metanol y hidróxido sódico (10 ml de una solución acuosa 1N). Después de
- 15 agitar durante 12 horas la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml), salmuera (30 ml), luego se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. El producto bruto se purificó usando una columna Biotage 12L eluyendo con cloruro de metileno y metanol (98:2) proporcionando un sólido blanquecino (40% de rendimiento).

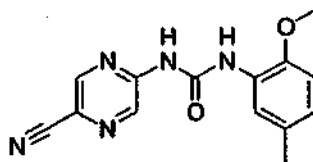
- 20 Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-5-alquiniipirazina. (20% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  10,25 (s, 1H), 9,80 (s ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 283,10 ( $\text{M}+1$ ).

Compuesto 327:



- 25 1-(5-Etil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea
- Etapa 1: **2-Amino-5-etilpirazina**. A una solución agitada de 5-etinil-2-aminopirazina (18 mg; 0,151 mmol), en acetato de etilo (500  $\mu\text{l}$ ) se añadió trietilamina (63  $\mu\text{l}$ ; 0,45 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,01 mmol; 20% en peso en carbón). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 psi y se agitó durante 6 horas. La reacción se filtró y se
- 30 concentró a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino (84% de rendimiento).

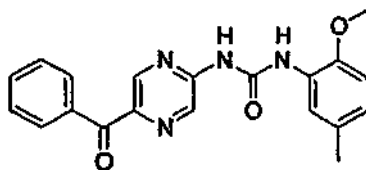
Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-5-etilpirazina. (27% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,80 (dd, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,81 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,39 (t, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 287,21 ( $\text{M}+1$ ).

Compuesto 328:

## 1-(5-Ciano-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

5 Etapa 1: **2-amino-5-cianopirazina**. A una solución agitada de 5-bromo-2-aminopirazina (1,0 g, 5,8 mmol), CuI (2,76 g, 14,5 mmol), 18-corona-6 (121 mg; 0,46 mmol), cianuro potásico (943 mg; 14,5 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (196 mg; 0,17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos la reacción se colocó en un baño de aceite a 155°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se vertió en cloroformo (300 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se trituró con hexanos proporcionando un sólido blanquecino (60% de rendimiento).

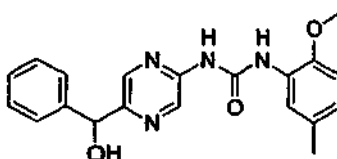
10 Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-5-cianopirazina. (30% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05(s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 283,91 (M+1).

Compuesto 329:

## 1-(5-Benzoil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

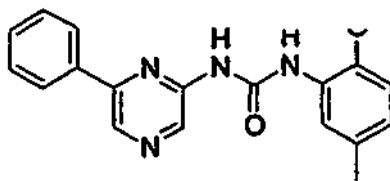
15 Etapa 1: **Ácido 5-benzoil-pirazin-2-carboxílico**. A una solución agitada, enfriada (0 °C) de ácido 2-pirazin-carboxílico (3,0 g, 24,2 mmol) y benzaldehído (7,4 ml; 73 mmol) en una solución acuosa al 50% de ácido sulfúrico (40 ml) y 25 ml de ácido acético se añadió FeSO<sub>4</sub> 7 H<sub>2</sub>O (20,3 g, 73 mmol disuelto en 50 ml de agua) y peróxido de *t*-butilo (9,2 ml; 73 mmol) simultáneamente. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se trató con 200 ml de agua. Se formó un precipitado que se filtró y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) proporcionando un sólido castaño (36% de rendimiento).

20 Etapa 2: **1-(5-Benzoil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea**. A una solución agitada de ácido 5-benzoil-pirazin-2-carboxílico (912 mg; 4,0 mmol) y trietilamina (584 µl; 4,2 mmol) en tolueno (12 ml) se añadió azida de difenil fosforilo (860 µl; 4,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos seguido por la adición de *t*-butanol (764 µl; 8,0 mmol). La reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml), salmuera (30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) proporcionando un sólido blanquecino (14% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 239 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 363,21 (M+1).

Compuesto 330:

## 1-[5-(Hidroxi-fenil-metil)-pirazin-2-il]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

A una solución agitada de 1-(5-benzoil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea (22 mg; 0,061 mmol) en metanol (1 ml) se añadió borohidruro sódico (10 mg; 0,3 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 30 ml), salmuera (30 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un sólido blanco (91% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s ancho, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 365,24 (M+1).

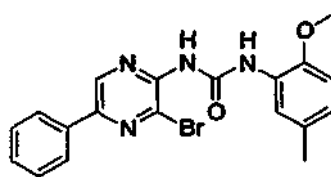
Compuesto 331:

## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-(6-fenil-pirazin-2-il)-urea

## Procedimiento de Suzuki

Etapa 1: A una solución agitada de 2-amino-6-cloro pirazina (400 mg; 3,1 mmol) y ácido fenilborónico (415 mg; 3,4 mmol) en dioxano (6 ml) y etanol (3 ml) se añadió carbonato de cesio (2,28 g, 7,0 mmol en 3 ml de agua) seguido por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (185 mg; 0,16 mmol). La reacción se calentó hasta 75°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M eluyendo con acetato de etilo proporcionando un sólido blanquecino (84% de rendimiento).

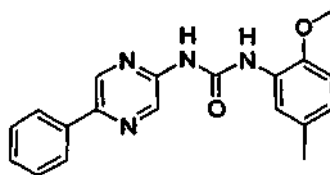
Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-6-fenilpirazina. (33% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,11 (s ancho, 1H), 8,612 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (d, 1H). EMBR (IEP, positivo) m/e 355,6 (M+1).

Compuesto 332:

## 1-(3-Bromo-5-fenil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

Etapa 1: **2-amino-3-bromo-5-fenilpirazina**. A una solución agitada de 3,5-dibromo-2-aminopirazina (200 mg; 0,79 mmol) y ácido fenilborónico (106 mg; 0,87 mmol) en dioxano (4 ml) y etanol (2 ml) se añadió carbonato de cesio (571 mg; 1,75 mmol en 2 ml de agua) seguido por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg; 0,04 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 12L eluyendo con hexanos y acetato de etilo (3:1) proporcionando un sólido blanquecino (88% de rendimiento).

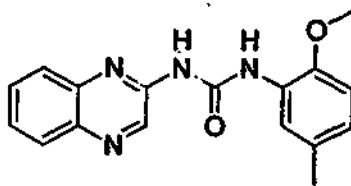
Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-3-bromo-5-fenilpirazina. (18% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 6,85 (dd, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 413,2 415,2 (M+1).

Compuesto 333:

## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-(5-fenil-pirazin-2-il)-urea

5 Etapa 1: **2-amino-5-fenilpirazina**. A una solución agitada de 3-bromo-5-fenil-2-amino pirazina (80 mg; 0,32 mmol), en acetato de etilo (1 ml) se añadió trietilamina (139  $\mu$ l; 1,0 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> (10 mg; 20% en peso en carbón). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 psi y se agitó durante 6 horas. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó usando un cartucho Biotage 12L eluyendo con acetato de etilo proporcionando un sólido blanquecino (75% de rendimiento).

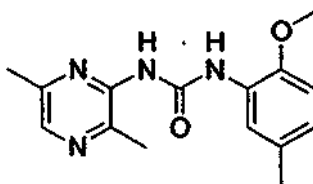
10 Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-5-fenilpirazina. (25% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,28 (s ancho, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 335,21 (M+1).

Compuesto 334:

## 1-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-3-quinoxalin-2-il-urea

15 Etapa 1: A 2-cloroquinoxalina (1,0 g, 6 mmol) se añadió amoníaco en metanol (8 ml de una solución 2M). La reacción se selló en un vial, se calentó hasta 80 °C, y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se filtró. Se añadió hexano hasta que se formó un precipitado que se filtró y se encontró que era el producto deseado (5% de rendimiento).

20 Etapa 2: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando quinoxalin-2-ilamina. (26% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  11,63 (s ancho, 1H), 10,59 (s ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 309,4 (M+1).

Compuesto 335:

## 1-(3,6-Dimetil-pirazin-2-il)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea

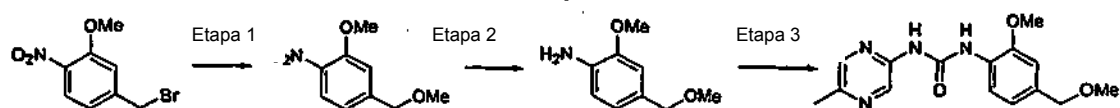
30 Etapa 1: **2-Azido-3,6-dimetilpirazina**. A una solución agitada de 2-cloro-3,5-dimetil pirazina (1,0 ml; 8,3 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió azida de sodio (539 mg; 8,3 mmol). La reacción se calentó hasta 100°C y se agitó

durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 12L eluyendo con hexanos y acetato de etilo (3:1) proporcionando un sólido blanquecino (42% de rendimiento).

Etapa 2: **2-Amino-3,6-dimetilpirazina**. A una solución agitada de 3-azido-2,5-dimetil pirazina (100 mg; 0,66 mmol) en metanol (800 µl) se añadió HCl 12N (100 µl) y cloruro de estaño dihidratado (149 mg; 0,66 mmol). La reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 12i eluyendo con acetato de etilo proporcionando un sólido blanquecino (38% de rendimiento).

Etapa 3: Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 310 usando 2-amino-3,6-dimetil-pirazina. (15% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EMBR (IEP, positivo) m/e 287,20 (M+1).

#### Compuesto 336:

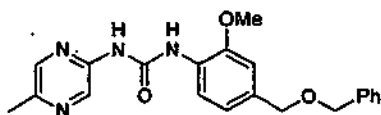


Etapa 1: **2-Metoxi-4-metoximetil-1-nitro-benceno** A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 5,4 g (39 mmol) de alcohol 3-metoxi-4-nitrobencílico en 30 ml de THF y 30 ml DMF se añadieron 38 g (117 mmol, 3 eq.) de carbonato de cesio en polvo fino seguido por 24 ml (390 mmol, 10 eq.) de yodometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se repartió entonces entre 100 ml de agua y 100 ml de éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de un lecho corto de sílice y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc-Hexano 1:1, dando 6,76 g (88%) del éter metílico como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84, (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

Etapa 2: **2-Metoxi-4-metoximetil-fenilamina**. En un aparato de Parr de 250 ml, se sometieron a hidrogenación 2,1 g (10,6 mmol) de 2-metoxi-4-metoximetil-1-nitrobenceno, en 40 ml de etanol, a 2 atm sobre 300 mg de Pd al 10% sobre carbón durante 2,5 h. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró dando 1,61 g (91 %) de producto como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80 (s, 1H), 6,74 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J=7,8 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (d ancho, 2H), 3,35 (s, 3H). EM IEP-pos, M+1 = 168,1

Etapa 3: **1-(2-Metoxi-4-metoximetil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea**. Procedimiento general de acoplamiento de azida de difenilfosforilo: A una solución de ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (365 mg, 2,64 mmol) en 20 ml de tolueno anhidro, se añadió diisopropiletilamina (483 µl, 2,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido. A continuación, se añadió azida de difenilfosforilo y la solución se calentó hasta 90°C. Después de 20 minutos cesó la generación de N<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción color caramelo se enfrió hasta 60°C antes de añadir 2-metoxi-4-metoximetil-anilina como una solución en 4 ml de tolueno. Después de agitar durante 6 horas a 60°C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de NH<sub>4</sub>OH 5%, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se lavaron con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera, luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo marrón se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando 219 mg (27%) del producto deseado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,36 (s, 1H), 9,47, (s, 1H) 8,40, (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 339 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). EM IEP-pos M+1=303,2

#### Compuesto 337:



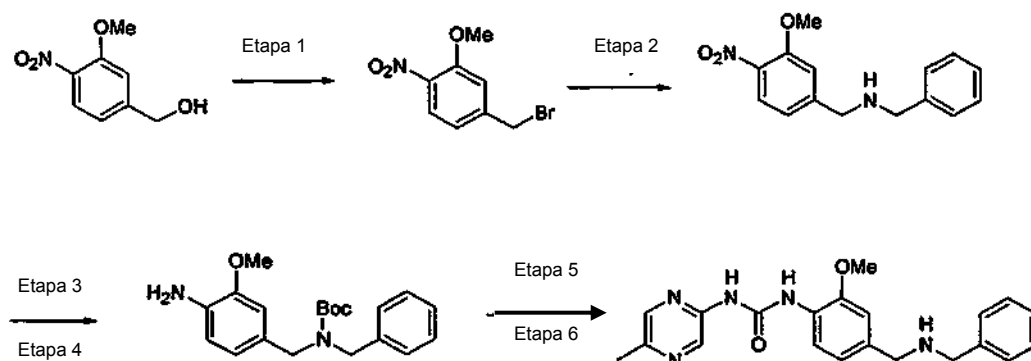
1-(4-Benciloximetil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

**Etapa 1: 4-Benciloximetil-2-metoxi-1-nitro-benceno.** A una suspensión agitada de carbonato de cesio en polvo fino (8,0 g, 24,5 mmol) se añadió alcohol 3-metoxi-4-nitrobencílico (1,5 g, 8,18 mmol), seguido por bromuro de bencilo, (2 ml, 16,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la suspensión se diluyó con 100 ml de éter dietílico y se lavó con 3 x 50 ml de agua, luego 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de un lecho corto de sílice y se concentró. El aceite naranja resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano-EtOAc 2:1, dando 1,87 g, (84%) del éter bencilo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H) 7,3-7,4 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

**Etapa 2: 4-Benciloximetil-2-metoxi-fenilamina.** Una solución de éter 4-nitro-3-metoxibencilbencilo (2,2 g, 8,1 mmol) y acetato amónico (2,46 g, 32 mmol, 4 eq.) en 30 ml MeOH se agitó a 0 °C y se añadieron 1,3 g (20 mmol, 2,5 eq.) de polvo de zinc en varias porciones. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre 40 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 2H). EM IEP-pos,  $M+1$  = 244,2.

**Etapa 3: 1-(4-Benciloximetil-2-metoxi-phenyl)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.** Se preparó de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de la azida de difenilfosforilo descrito antes para el Compuesto 336. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,36 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,97 (s, 2H), 4,56 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). ). EM IQPA-pos,  $M+1$  = 379,3

Compuesto 338:



1-[4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

**Etapa 1: Bromuro de 3-metoxi-4-nitro-bencilo.** A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 10 g (54,6 mmol) de alcohol 4-nitro-3-metoxibencilo en 30 ml de THF se añadieron 36 g (109 mmol, 2 eq.) de tetrabromuro de carbono seguido por 15,9 g (60 mmol, 1,1 eq.) de trifetilfosfina a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc-Hexano 10:90, dando 11 g (82%) del producto como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

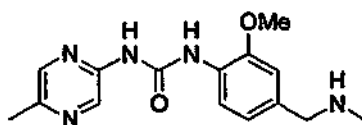
**Etapa 2: N-Bencil-N-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-amina.** A un matraz de fondo redondo de 150 ml que contenía 1,97 g (8,0 mmol) de bromuro de 3-metoxi-4-nitro-bencilo en 20 ml de THF se añadieron 2,4 g (24 mmol, 3eq.) de trietilamina seguido por 2,5 g (24 mmol, 3 eq.) de bencilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se repartió entonces entre 50 ml de acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH al 1-4% en diclorometano dando 1,6 g (73%) de la bencilamina como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (s, 2H).

**Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido bencil-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-carbámico.** A un matraz de fondo redondo de 150 ml que contenía 0,92 g (3,4 mmol, 1 eq.) de N-bencil-N-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-amina en 2 ml de diclorometano se añadió Boc anhídrido (0,74 g, 3,4 mmol, 1 eq.) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entonces entre 40 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. No fue necesaria purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,39 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

**Etapas 4-6: 1-[4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.** Se redujo éster terc-butílico del ácido bencil-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-carbámico a la anilina correspondiente de acuerdo con el procedimiento general de hidrogenación detallado antes para el Compuesto 336. La anilina bruta se usó en la etapa de acoplamiento como sigue: Se añadió a una solución de ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (34,5 mg, 0,25 mmol)

trietilamina (28 mg, 0,275 mmol) en 5 ml de tolueno anhidro y se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido. Se añadió azida de difenilfosforilo (62 mg, 0,225 mmol) y la solución se calentó hasta 90 °C durante 20 minutos, el recipiente de reacción se traspasó a un baño de aceite a 60 °C, y se añadió la anilina (0,25 mmol) como una solución en 2 ml de tolueno. Después de agitar durante 4,5 horas a 60 °C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y luego salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa, eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando la urea deseada. El grupo Boc se retiró por tratamiento de la amina protegida con Boc en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 3 ml de TFA y agitando a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado seguido por 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando la amina libre. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 11,35 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, *J*= 8,21 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36 (s, 6H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (d, *J*= 8,21 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 1H). EM IQPA-pos, *M*+1= 377,9

#### Compuesto 339:



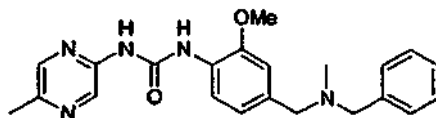
#### 1-(2-Metoxi-4-metilaminometil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapa 1+2: **Éster terc-butílico del ácido (3-metoxi-4-nitro-bencil)-metil-carbámico.** De una forma similar a la descrita antes para el derivado bencilico análogo Compuesto 338, se alquiló bromuro de 3-metoxi-4-nitro-bencilo con metilamina, y la amina secundaria resultante se protegió como derivado Boc. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, *J*= 8,61 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, *J*= 8,61 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (s, 7H), 2,85 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 3: **Éster terc-butílico del ácido (4-amino-3-metoxi-bencil)-metil-carbámico.** En un aparato de Parr de 250, se sometieron a hidrogenación a 2 atm sobre 300 mg de Pd al 10% sobre carbón durante 15 minutos 0,98 g (3,5 mmol) de éster terc-butílico del ácido (3-metoxi-4-nitro-bencil)-metil-carbámico en 40 ml de etanol. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró dando un producto bruto como aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (m, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

**Etapa 4+5: 1-(2-Metoxi-4-metilaminometil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.** Se convirtió una solución de éster terc-butílico del ácido (4-amino-3-metoxi-bencil)-metil-carbámico en la urea de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de azida de difenilfosforilo detallado para el Compuesto 336. El grupo Boc se retiró como se describe antes para el Compuesto 338. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 9,91 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, *J*= 8,61 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, *J*= 8,61 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). EM IQPA-pos, *M*+1=301,8.

#### Compuesto 340:



#### 1-{4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapa 1: ***N*-Bencil-*N*-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-metil-amina.** Se alquiló una solución de *N*-metil-bencilamina con bromuro de 3-metoxi-4-nitro-bencilo como se describe antes para el Compuesto 338. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (d, *J*= 7,04 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,55 (s, 4H), 2,22 (s, 3H).

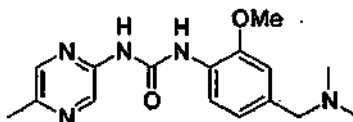
Etapa 2: **4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenilamina.**

**Procedimiento general de reducción de boruro de níquel:** A una solución agitada de cloruro de níquel hexahidratado (820 mg, 3,45 mmol) en 12 ml de EtOH y 3 ml de THF, a 0°C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (130 mg, 3,45 mmol). La suspensión negra resultante se agitó a 0°C mientras se añadía *N*-bencil-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-metilamina como

una solución en 5 ml de THF. Después de varios minutos, se añadieron 260 mg de NaBH<sub>4</sub> en varias porciones durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se dejó calentar a continuación hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la TLC indicó conversión completa a un nuevo producto más polar. En este punto, se añadieron 1,5 ml de NH<sub>4</sub>OH al 5% y la reacción se agitó durante aproximadamente 10 min, hasta que los sólidos negros alcanzaron una consistencia granulosa. La reacción se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio, aclarando con THF. El filtrado incoloro transparente se concentró hasta aproximadamente un cuarto de su volumen, se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron a través de un lecho corto de sílice y se concentró a vacío proporcionando 575 mg (65%) del producto deseado como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2-7,4 (m, 5H), 7,85 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s ancho, 2H) 3,49 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). EM (IAPA-pos)M+1= 256,9

Etapa 3: **1-{4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea**. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agitó ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (250 mg, 1,8 mmol) y diisopropiletilamina (330 µl, 1,9 mmol) en 20 ml de tolueno, bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que se disolvió el ácido. Se añadió azida de difenilfosforilo (523 mg, 1,9 mmol) y la solución se calentó hasta 90 °C. Después de 20 minutos, hacía cesado la generación de nitrógeno y la solución se había oscurecido hasta un color caramelo. La reacción se enfrió hasta 65 °C, y se añadió 4-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenilamina (486 mg, 1,9 mmol) como una solución en 5 ml de tolueno. La reacción se dejó agitar a 65 °C durante 6 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de EtOAc, y se lavó con 15 ml de NH<sub>4</sub>OH al 5%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 285 mg (40%) del producto deseado, que se purificó adicionalmente triturando con éter dietílico. P.f. = 142-143 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,33 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 6,96 (d, J= 7,83 Hz, 1H) 3,97 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,70, 149,03, 147,48, 147,4, 145,99, 138,73, 137,38, 134,81, 129,19, 128,42, 127,16, 121,89, 119,81, 111,05, 104,49, 94,98, 87,22, 61,81, 56,37, 42,5. EM (IQPA-pos)M+1=392,0.

#### Compuesto 341:



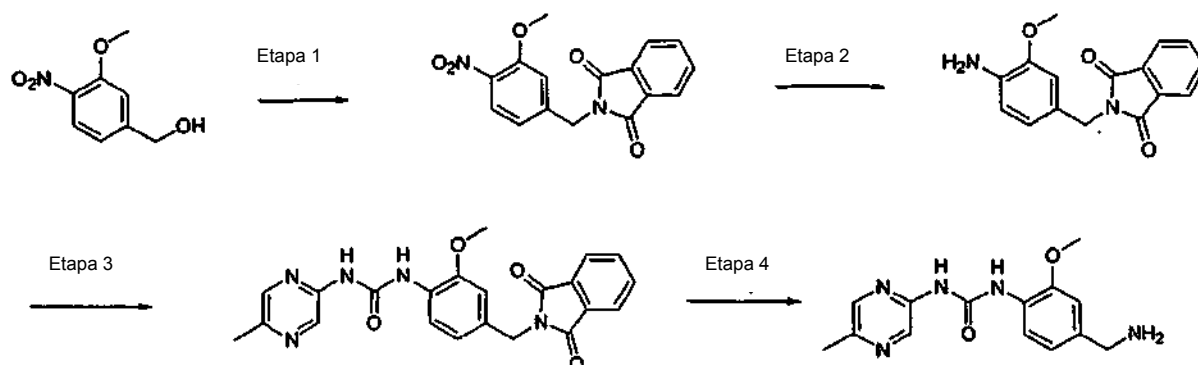
#### 1-(4-Dimetilaminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

Etapa 1: **(3-Metoxi-4-nitro-bencil)-dimetil-amina** De acuerdo con el procedimiento descrito antes para el Compuesto 338, se trató bromuro de 3-metoxi-4-nitro-bencilo con dimetilamina dando el producto deseado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,98 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 2,3 (s, 6H).

Etapa 2: **4-Dimetilaminometil-2-metoxi-fenilamina** De acuerdo con el procedimiento de boruro de níquel descrito antes para el Compuesto 340, se redujo (3-metoxi-4-nitro-bencil)-dimetil-amina, a la anilina correspondiente y se usó en la etapa siguiente sin caracterización.

Etapa 3: **1-(4-Dimetilaminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea**. De acuerdo con el procedimiento de azida de difenilfosforilo descrito antes para el Compuesto 336, se convirtió 4-dimetilaminometil-2-metoxi-fenilamina en la (5-metil-pirazin-2-il)-urea. El producto bruto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 11,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J=,83 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J= 7,83 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). EM IQPA-pos M+1 =316,0.

## Compuesto 342:



## 1-(4-Aminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea

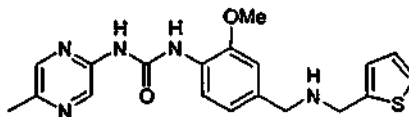
Etapa 1: **2-(3-Metoxi-4-nitro-bencil)-isoindol-1,3-diona**. A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 10 g (55 mmol) de alcohol 4-nitro-3-metoxibencilico en 150 ml de THF se añadió, azodicarboxilato de dietilo (8,03 g, 54,6 mmol, 1 eq.) y trifenilfosfina (15,0 g, 57,3 mmol) seguido por 11,6 g de ftalimida (57,3 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración con succión. La recrystalización en acetonitrilo dio 13,8 g (81 %) del producto deseado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 7,79 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2: **2-(4-Amino-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona**. En un recipiente de Parr de 500 ml, se sometió a hidrogenación sobre 250 mg de Pd al 10%-C a 2,5 atm durante 1 hora una suspensión parcialmente disuelta de 2-(3-metoxi-4-nitro-bencil)-isoindol-1,3-diona (1,50 g, 4,80 mmol) en 100 ml de EtOH y 30 ml de THF. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado amarillo claro transparente se concentró a vacío. El producto se lavó con 30 ml de éter dietílico y se recogió por filtración con succión dando 1,28 g (95%) de la anilina como finas agujas verde claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,9 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapa 3: **Procedimiento general de acoplamiento de acil azidas**. 1-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de azida de 5-metil-pirazin-2-carbonilo (510 mg, 3,15 mmol) en 15 ml de tolueno anhidro. El matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite a 90°C, y cuando la temperatura interna se aproximó a 90 °C, era evidente la liberación de N<sub>2</sub> y la solución comenzó a oscurecerse. Después de 20 min, cesó la efervescencia y la solución se oscureció a un color caramelo. El matraz de reacción se llevó a un baño a 65°C y se añadió 2-(4-amino-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona (884 mg, 3,15 mmol) suspendida en tolueno (5 ml). La reacción se agitó a 65 °C durante 6 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto precipitó en la solución después de enfriar hasta temperatura ambiente y se recogió por filtración con succión.

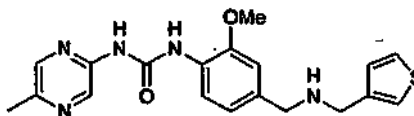
En casos en los que el producto no precipita en la mezcla de reacción se aplicó el siguiente tratamiento: Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución marrón se diluye con NH<sub>4</sub>OH acuoso al 5% y se extrae con EtOAc (3x). Los extractos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo se purifica entonces por cromatografía ultrarrápida en un sistema disolvente apropiado.

Etapa 4: **1-(4-Aminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentó con agitación hasta 70°C una suspensión de 1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea (620 mg, 1,48 mmol) en 22 ml de EtOH, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió monohidrato de hidrazina (1,4 ml) y la reacción se agitó a 70°C. Después de 10 minutos, la reacción se había convertido en una solución color caramelo totalmente homogénea. Después de varios minutos más, el producto comenzó a precipitar en la solución. Después de 20 min, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el producto sólido blanco se recogió por filtración con succión. El producto bruto, que contenía alto de ftalahidrazida subproducto, se recogió en 80 ml de EtOAc y se lavó con agua (3 x 20 ml). Las aguas de lavado se volvieron a extraer con 30 ml de EtOAc, y los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 400 mg, (94%) de la amina deseada. Pf = 168-169 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 9,88 (s ancho, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 82 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,42 (s, 3H) 1,80 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub>). EM (IAPA-pos)M-17 (-NH<sub>3</sub>) = 270,1 IQPA-neg M-1=285,8.

**Derivados alquilo del Compuesto 342.**Compuesto 343:

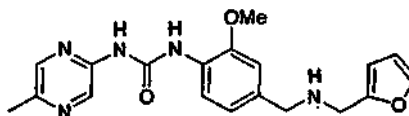
Se agitó a temperatura ambiente una solución de 1-(4-aminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea (0,25 mmol, 1,0 eq.) y 1 ml de ortoformiato de trimetilo en 4 ml de MeOH, luego se añadió tiofeno-2-carboxaldehído (2,5 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 18 h la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La imina resultante se recogió en 5 ml de MeOH anhidro y se agitó a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,75 mmol, 3 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se diluyó con 2 ml de agua y se repartió entre 50 ml de EtOAc y 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Su se consideraba necesario, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con una mezcla apropiada de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**1-(2-Metoxi-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil)-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,01 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 6,26 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). EM IQPA-pos ion molecular no detectable.

Compuesto 344:

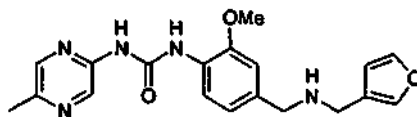
Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando tiofeno-3-carboxaldehído.

**1-(2-Metoxi-4-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-metil)-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,92 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J= 7,81 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,11 (d, J= 4,88 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, J= 7,81 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-neg, M-1 =382,0.

Compuesto 345:

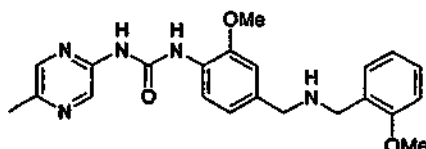
Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando furfural.

**1-(4-[(Furan-2-ilmetil)-amino]-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 8,57 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). EM IQPA-neg, M-1 =366,0.

Compuesto 346:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando furan-3-carboxaldehído.

- 5 **1-(4-((Furan-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d,  $J=7,04$  Hz, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,49 (s, 3H). EM IQPA-neg,  $M-1=366,0$

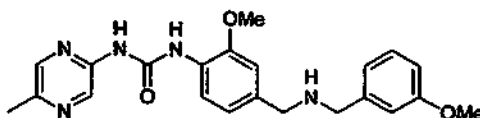
Compuesto 347:

10

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando 2-metoxibenzaldehído.

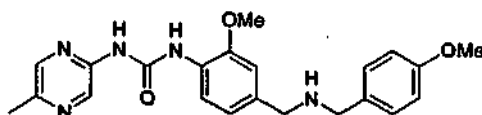
- 1-{2-Metoxi-4-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,3 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 3,93 (s, 5H), 3,81 (s, 5H), 2,5 (s, EM IQPA-pos,  $M+1=407,8$ ).

- 15 Compuesto 348:



Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando 3-metoxibenzaldehído.

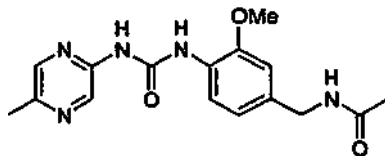
- 20 **1-{2-Metoxi-4-[(3-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,83 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 2,48 (s, 3H). EM IQPA-neg,  $M-1=406,0$

Compuesto 349:

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 343 usando 4-metoxibenzaldehído.

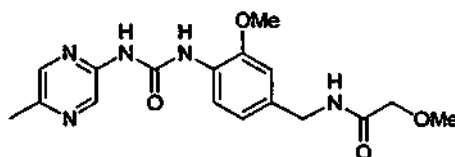
**1-{2-Metoxi-4-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,91 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d,  $J=7,81$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1=407,9$ .

Derivados acilo

Compuesto 350:

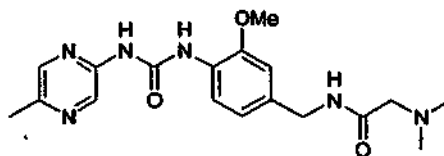
Una solución de 1-(4-aminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea (100 mg, 0,35 mmol) en 30 ml de THF y 15 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se trató con 3,7 mmol, (1,05 eq.) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y después de 2 h se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron a través de un lecho corto de sílice. El filtrado se concentró y el residuo resultante se trituró con éter dietílico. Si se consideró necesario, se llevó a cabo una purificación adicional por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un sistema disolvente apropiado de metanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**N-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-acetamida** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,92 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (t, J= 5,87 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (d, J= 8,61 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). EM IEP-pos, M+1= 330,2.

Compuesto 351:

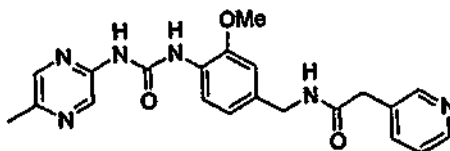
Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de metoxiacetilo.

**2-Metoxi-N-(3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil)-acetamida** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,51 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (t, J= 6,26 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J= 7,83 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,2 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EM IQPA-pos, M+1 = 359,9.

Compuesto 352:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de dimetilamino-acetilo.

**2-Dimetilamino-N-(3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil)-acetamida** RMN de <sup>1</sup>H (40 MHz, MeOD): δ 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J= 7,83 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, J= 7,83 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,3 (s, 6H). EM IQPA-neg, M-1 = 370,9.

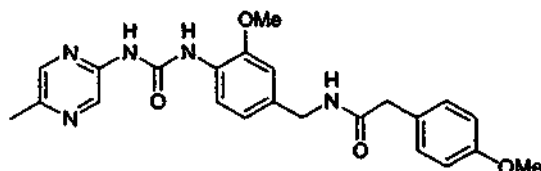
Compuesto 353:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de 2-(2-piridil)-acetilo.

- 5 ***N*-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-2-piridin-2-il-acetamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,94 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (t,  $J=5,87$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d,  $J=6,26$  Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,7 (d,  $J=10,17$  Hz, 1H), 7,35 (q,  $J=5,74$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos  $M+1=407,1$ .

Compuesto 354:

10

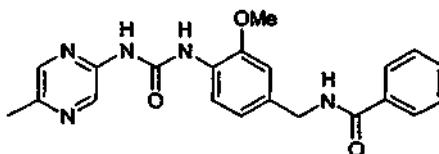


Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de 2-(4-metoxifenil)-acetilo.

- 15 ***N*-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,94 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (t,  $J=4,7$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=7,83$  Hz, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,22 (t,  $J=7,83$  Hz, 1H), 6,89 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). EM (IAPA-Pos)  $M+1=436,2$ .

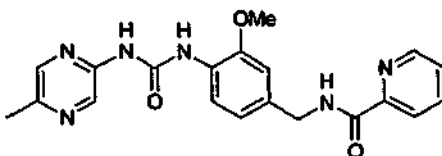
Compuesto 355:

20



Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de benzoilo.

- 25 ***N*-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-benzamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,95 (s, 2H), 9,02 (t,  $J=5,48$  Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,1 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 7,9 (d,  $J=7,83$  Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=10,17$  Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1=391,9$ .

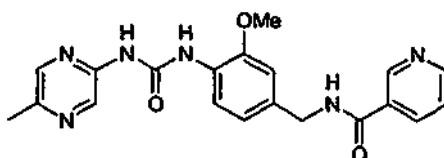
Compuesto 356:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de piridin-2-carbonilo.

- 5 **3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencilamida del ácido piridin-2-carboxílico** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,94 (s, 2H), 9,29 (t,  $J$ = 6,26 Hz, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d,  $J$ = 8,61 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos ion molecular no detectable.

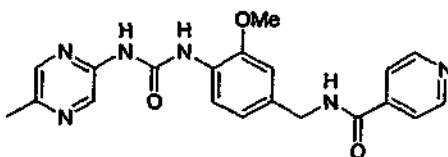
Compuesto 357:

10



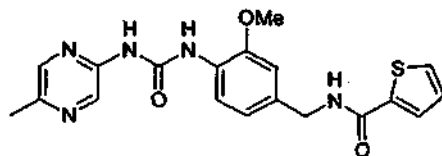
Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de nicotinoilo.

- 15 **N-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-nicotinamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10 (s, 2H), 9,26 (t,  $J$ = 5,87 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,77 (d,  $J$ =4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,16 (d,  $J$ = 7,83 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d,  $J$ = 8,61 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). EM IQPA-pos, M-1 = 397,9.

Compuesto 358:

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de isonicotinoilo.

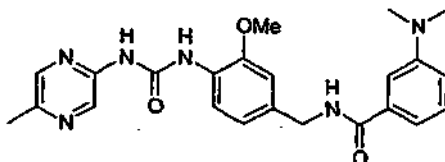
- 25 **N-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-isonicotinamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DM-SO):  $\delta$  9,92 (s, 2H), 9,27 (t,  $J$ = 5,87 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$ = 6,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d,  $J$ = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$ = 6,3 Hz, 2H), 7 (s, 1H), 6,86 (d,  $J$ = 8,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). EM IQPA-pos ion molecular no detectable.

Compuesto 359:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de tiofeno-2-carbonilo.

**3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencilamida del ácido tiofeno-2-carboxílico** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,96 (s, 2H), 9,03 (t,  $J=6,26$  Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=3,91$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J=3,91$  Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=10,17$  Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M-1 = 397,9$ .

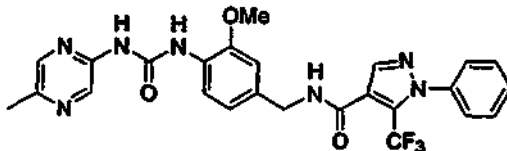
Compuesto 360:



Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de 4-dimetilamino-2-carbonilo.

**3-Dimetilamino-N-[3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil]-benzamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,94 (s, 2H), 8,9 (t,  $J=5,87$  Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,2 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d,  $J=8,61$  Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1 = 434,9$ .

Compuesto 361:

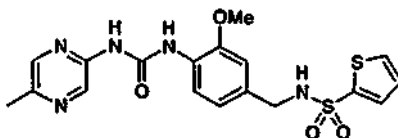


Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 350 usando cloruro de 1-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonilo.

**3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencilamida del ácido 1-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,96 (s, 2H), 9,09 (t,  $J=6,26$  Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,59 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM IQT-pos  $M+1 = 526,2$ .

Derivados sulfonilados

Compuesto 362:

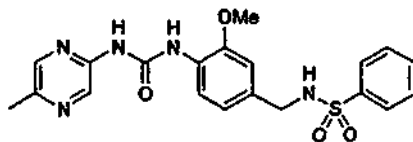


Se preparó una solución de 1-(4-aminometil-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea (0,25 mmol, 1,0 eq.), 4-dimetilaminopiridina (5 mg), diisopropiletilamina (36 mg, 0,275 mmol, 1,1 eq.) en THF (5 ml) y se añadió cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (0,275 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (75 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano y trituración con éter dando producto brutos.

**3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencilamida del ácido tiofeno-2-sulfónico** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -

DMSO):  $\delta$  9,96 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (t,  $J$  = 7,04 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18 (t,  $J$  = 3,91 Hz, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (t,  $J$  = 7,04 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1$  = 433,9.

Compuesto 363:



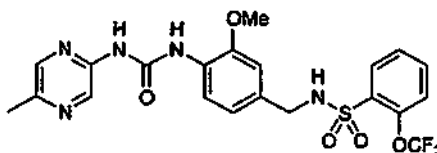
5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 362 usando cloruro de bencenosulfonilo.

***N*-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-bencenosulfonamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,95 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (t,  $J$  = 6,26 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 7,04 Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1$  = 428,2.

10

Compuesto 364:

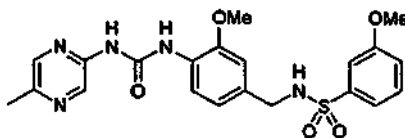


15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 362 usando cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo.

***N*-{3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,94 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 8,61 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,72 (t,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 10,17 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1$  = 512,0.

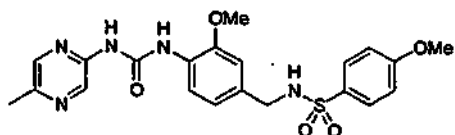
20

Compuesto 365:



25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 362 usando cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo.

**3-Metoxi-*N*-{3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-bencenosulfonamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9,92 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 7,45 (t,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1$  = 458,0.

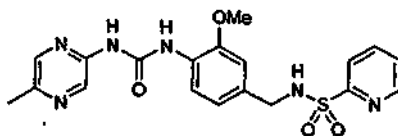
Compuesto 366:

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 362 usando cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo.

- 5 **4-Metoxi-N-{3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencil}-bencenosulfonamida** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,93 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,61$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 9,39$  Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,83$  Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,39 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1 = 458,2$ .

Compuesto 367:

10



Se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto 362 usando cloruro de piridin-2-sulfonilo.

- 15 **3-Metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-bencilamida del ácido piridin-2-sulfónico** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,91 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,86 (d,  $J = 7,83$  Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,38 (s, 3H). EM IQPA-pos,  $M+1 = 428,9$

Otros compuestos preferentes de la presente invención incluyen

- N-(2-dimetilamino-1-fenil-etil)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzammina;
- 20 N-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida;
- N-(3-R-1-ciclohexilmetil-pirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida;
- 1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenil]-3-pirazin-2-il-urea;
- 1-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-(5-metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea;
- 25 1-[2-(2-dimetilamino-1-dimetilaminometil-etoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(2-S-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(3(S)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 30 1-[5-metil-2-(3(R)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;
- 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea;

- 1-[5-metil-2-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[4-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 5 1-(2-metoxi-4-metilaminometil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-(4-[[furan-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-metoxifenil-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea; y  
 1-{2-metoxi-4-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.

### **Ejemplo 15**

#### **Identificación de Inhibidores de Chk1**

- 10 El ADNc de Chk1 humana se identificó y clonó como se describe anteriormente en la Solicitud Internacional N.º PCT/US98/18558, presentada el 4 de septiembre, 1998. Una marca FLAG<sup>®</sup> se insertó en fase con el extremo aminoterminal de la Chk1 de longitud total. El cebador 5' contiene un sitio EcoRI, una secuencia Kozak, y también codifica una marca FLAG<sup>®</sup> para purificación por afinidad usando el Anticuerpo M2 (Sigma, San Luis, IL). El cebador 3' contiene sitio Sall. El fragmento amplificado por PCR se clonó en pCI-Neo en forma de un fragmento EcoRI-Sall  
 15 (Invitrogen, Carlsbad, CA), después se subclonó como un fragmento EcoRI-NotI en pFastBacI (Gibco-BRL, Bethesda, MD). El baculovirus recombinante se preparó como se describe en el manual Bac-to-Bac de Gibco-BRL y se usó para infectar células Sf-9 en medio CCM3 (Laboratories HyClone, Logan, UT) para expresión de Chk1 marcada por FLAG<sup>®</sup> de proteínas.

- Chk1 marcada por FLAG<sup>®</sup> se purificó a partir de sedimentos congelados de células SF9 infectadas con baculovirus. Los  
 20 sedimentos celulares congelados se mezclaron en un volumen igual de tampón de lisis 2X conteniendo Tris-HCl 100 mM pH 7,5, NaCl 200 mM, B-glicero-fosfato 50 mM, NaF 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, EGTA 0,5 mM, TWEEN<sup>®</sup>-20 al 0,2%, vanadato de sodio 2 mM, DTT 2 mM y un cóctel de inhibidores de proteasas (mini completa, Boehringer Mannheim 2000 n.º de catálogo 1836170). Las células después se homogeneizaron de forma mecánica 20 veces con la mano de mortero suelta de un homogenizador dounce y se centrifugaron a 48.400 x g durante 1 hora. La M2 de afinidad se prelavó con 10 volúmenes de columna de glicina 50 mM a pH 3,5 seguida por Tris 20 mM a pH 7,5, NaCl a 150 mM  
 25 alternando tres veces y finalizando con un lavado de Tris NaCl. La columna se lavó después con 25 volúmenes de columna de Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, TWEEN<sup>®</sup>-20 al 0,1%, EGTA 1 mM, EDTA 1 mM y comprimidos de proteasa mini completa 1X. El lisado aclarado se unió después a resina de afinidad de M2 en lote a 4°C durante 4 horas. La mezcla de la resina y el lisado se vertió después dentro de una columna y el flujo a su través se recogió. La  
 30 resina se lavó con 10 volúmenes de columna de Tris 20 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM y N-octilglucósido 3 mM. Se eluyó después Chk1 marcada con FLAG<sup>®</sup> de la columna con 6 volúmenes de columna de Tris 20 mM a pH 7,5 frío, NaCl 150 mM, N-octilglucósido 3 mM conteniendo péptido FLAG<sup>®</sup> a 0,5 mg/ml (Sigma, 2000 N.º de Catálogo F-3290). Se recogieron tres fracciones y se analizaron en busca de la presencia de Chk1 marcada con FLAG.

- La proteína cinasa se usó para desarrollar un ensayo para actividad cinasa de Chk1 que incluye 100 ng de FLAG<sup>®</sup>-  
 35 Chk1 purificada (150 pmol de ATP/min), péptidos Cdc25C 20 µM (H-Leu-Tyr-Arg-Ser-Pro-Ser-Met-Pro-Glu-Asn-Leu-Asn-Arg-Arg-Arg-Arg-OH) (SEC ID N.º: 1), ATP 400 µM, 2 µCi de [<sup>32</sup>P]-gATP, Hepes 20 mM a pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NP40 al 0,1% y DTT 1 mM. Este ensayo se usó para revisar aproximadamente 100.000 inhibidores de moléculas pequeñas. Las reacciones se iniciaron por la adición de mezcla de reacción conteniendo ATP y se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las reacciones se detuvieron por la adición de ácido fosfórico  
 40 (concentración final de 150 mM) y se transfirieron a discos de fosfocelulosa. Los discos de fosfocelulosa se lavaron cinco veces con ácido fosfórico 150 mM y se secaron al aire. Se añadió fluido de centelleo y los discos se contaron en un contador de centelleo de Wallac. La revisión identificó un número de inhibidores de Chk1 que tienen valores de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 1 a 100 µM.

### **Ejemplo 16**

#### **Los Inhibidores de la Cinasa Chk1 son Selectivos**

- Los inhibidores de Chk1 de la invención se probaron para selectividad como frente a una o más proteína cinasas distintas, es decir, ADN-PK, Cdc2, Caseína Cinasa I (CKI), Chk2, p38 MAP cinasa, Proteína Cinasa A (PKA), y proteína cinasa II de calcio-calmodulina (CaM KII). Los procedimientos de ensayo para todas estas cinasas excepto para Chk2 se han descrito anteriormente en la bibliografía, incluyendo la Solicitud de Patente Provisional de los  
 50 EE.UU. 60/229,899, presentada el 1 de septiembre, 2000 y la Solicitud de Patente de los EE.UU. 08/184,605, presentada el 21 de enero, 1994, se incorporan ambos en el presente documento por referencia. La actividad de los compuestos contra Chk2 se ensayó como sigue: 128 ng de Chk2 marcada con His se incubó con hasta inhibidor de Chk1 100 mM en presencia de ATP 4 mM ATP, 1 mCi de [<sup>32</sup>P]-g-ATP, Hepes 20 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y NP40 al 0,25% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron con una concentración final de

ácido fosfórico 150 mM y 5/8 de la mezcla de reacción se transfirieron a discos de fosfoceulosa. Los discos se lavaron cinco veces con ácido fosfórico 150 mM, y se secaron al aire. Se añadió producto centelleante y la radiactividad se contó usando un contador beta de Wallac. MAPcinasa p38, PKA, CaMKII y Cdc2 se adquirieron de New England Biolabs y los ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando ATP 4-50  $\mu$ M y probando las concentraciones de inhibidor Chk1 tan altas como 100  $\mu$ M. Todos los inhibidores probados estuvieron mostrando al menos selectividad para Chk1 5 veces por encima que para las otras enzimas.

### **Ejemplo 17**

#### **Los Inhibidores de Chk1 Bloquean la Función de Chk1 en Células**

Chk 1 se activa en respuesta a radiación ionizante y a ciertos agentes que dañan el ADN químicos. En presencia de daño de ADN, Chk1 se activa y causa una detención del ciclo celular. En células de mamíferos, la detención del ciclo celular mejor caracterizada estimulada por Chk1 es una detención de G2. La activación de Chk 1 por daño de ADN da como resultado la fosforilación e inactivación de Cdc25C, la fosfatasa de especificidad dual que defosforila normalmente ciclina B/cdc2 según las células evolucionan a mitosis (Funari y cols., Science, 5 de septiembre de 1997; 277 (5331) 1495-7; Sanchez y cols.; Matsuo y cols.; y Blasina y cols.). Esta regulación negativa de la actividad Cdc2 causa detención del ciclo celular con el fin de evitar que las células entren en mitosis en presencia de daño del ADN o de ADN no replicado. La inhibición de Chk1, por lo tanto, permite a las células progresar a través del ciclo celular en presencia de daño del ADN o de ADN no replicado.

Para establecer que los inhibidores de la Chk1 evitan la función de Chk1 en células, los inhibidores se probaron en ensayos basados en células moleculares. Dado que Chk1 de mamífero ha mostrado fosforilar Cdc25C in vitro, sugiriendo que ello regula negativamente la ciclina B/cdc2 en respuesta a daño de ADN, se analizó la capacidad de los inhibidores de la Chk1 para potenciar la actividad de CiclinaB/cdc2. El experimento se diseñó como sigue: las células HeLa se irradiaron con 800 rads y se incubaron durante 7 horas a 37°C. Debido a que estas células son funcionalmente negativas en p53, se detienen exclusivamente en G2. Después, se añadió nocodazol a una concentración de 0,5  $\mu$ g/ml y se incubó durante 15 horas a 37°C. La adición de nocodazol se diseñó para atrapar cualquier célula que progrese a través de la detención de G2 en M. Por último, se añadió un inhibidor de Chk1 durante 8 horas, las células se recogieron, se lisaron y se inmunoprecipitaron cantidades equivalentes de proteína con un anticuerpo contra Ciclina B1 (New England Biolabs) como se sugiere por el fabricante. Después se analizaron IP para actividad de cinasa cdc2 asociada con Ciclina B sometiendo a ensayo actividad cinasa de histona H1 (Yu y cols., J Biol Chem. Dic. 11, de 1998; 273 (50): 33455-64). Los resultados demostraron que el Compuesto 29 anula la inactivación inducida por IR de Ciclina B/Cdc2.

Además, se probó si los inhibidores de Chk1 anulan el punto de control de daño de ADN en G2 inducido por IR según se ensaya por experimentos de índice mitótico. Las células HeLa (aproximadamente  $1 \times 10^6$ ) se trataron como se describe anteriormente. Las células se recogieron por centrifugación, se lavaron una vez con PBS, después se resuspendieron en 2,5 ml de KCl 75 mM y se centrifugaron de nuevo. Las células se fijaron después en 3 ml de ácido acético:metanol (1:3) frío, recién preparado y se incubaron en hielo durante 20 minutos. Las células se sedimentaron, se fijaron y se resuspendieron en 0,5 ml de PBS. La proliferación mitótica se preparó pipeteando 100  $\mu$ l de las células fijadas sobre un portaobjetos de microscopio de vidrio e inundando la muestra con 1 ml de solución de fijación. Los portaobjetos se secaron al aire, se tiñeron con tinción de Wrights (Sigma) durante 1 minuto, seguido por un lavado en agua y una lavado en metanol al 50%. La presencia de cromosomas condensados y la carencia de envoltura nuclear identificó a las células mitóticas. Ambos compuestos 12 y 29 mostraron un incremento en el número de células mitóticas en presencia de irradiación demostrando anulación de la detención en G2 inducida por IR.

La anulación del punto de control de G2 inducida por IR permite a las células continuar a través del ciclo celular, presumiblemente en presencia de daño de ADN, según se demuestra por análisis de contenido en ADN por perfil FACS. Las células 293T se trataron con 800 rads de radiación ionizante y con concentraciones incrementantes (hasta 80 mM) de algunos de los inhibidores de Chk1. Las células después se recogieron y se fijaron con 5 ml de etanol frío al 70% a -20°C durante toda una noche. Las células se sedimentaron después por centrifugación a 1000 x g durante 10 minutos y se tiñeron con 1 ml de solución que contiene yoduro de propidio a 50 mg/ml y RNasa a 250 mg/ml durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células teñidas se analizaron después por FACS en FL2 usando un aparato de Becton-Dickinson. Estos experimentos demostraron que, mientras que las células tratadas con radiación y vehículo solo permanecieron detenidas en G2, las células tratadas con inhibidor de Chk1 se distribuyeron en G1 y fase S. Estos datos, tomados conjuntamente con los datos anteriores, sugieren que los inhibidores de Chk1 permiten a las células continuar ciclándose en presencia de radiación ionizante.

### **Ejemplo 18**

#### **Los Inhibidores de Chk1 potencian la matanza de células por tratamientos de cáncer**

Para probar la hipótesis de que la inhibición de Chk1 potencia el efecto matador de los agentes que dañan el ADN, las células se incubaron en presencia de inhibidores selectivos de Chk1 y bien de irradiación o bien de agentes que dañan el ADN químicos. Las células plaqueadas a una densidad de 1000-2000 por pocillo en placas de microvaloración de 96 pocillos se crecieron en RMPI 1640 conteniendo FBS al 10%, 100 U/ml de penicilina y

estreptomycin a 300 µg/ml durante 18 horas a 37°C en un incubador humidificado con CO<sub>2</sub> al 5%. Las células probadas incluyeron HeLa, ACHN, 786-0, HCT116, SW620, HT29, Colo205, SK-MEL-5, SK-MEL-28, A549, H322, OVCAR-3, SK-OV-3, MDA-MB-231, MCF-7, PC-3, HL-60, K562 y MOLT4. Todas las designaciones de líneas celulares hacen referencia a líneas celulares humanas y se hacen referencia a lo siguiente:

|            |                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------|
| HeLa       | adenocarcinoma cervical                                     |
| ACHN       | adenocarcinoma renal                                        |
| 786-0      | adenocarcinoma renal                                        |
| HCT116     | carcinoma de colon                                          |
| SW620      | carcinoma de colon, metástasis en los nódulos linfáticos    |
| HT-29      | adenocarcinoma colorrectal                                  |
| Colo205    | adenocarcinoma de colon                                     |
| SK-MEL-5   | melanoma                                                    |
| SK-MEL-28  | melanoma maligno                                            |
| A549       | carcinoma pulmonar                                          |
| H322       | carcinoma bronquioloalveolar                                |
| OVCAR-3    | adenocarcinoma ovárico                                      |
| SK-OV-3    | adenocarcinoma ovárico                                      |
| MDA-MB-231 | adenocarcinoma de mama                                      |
| MCF-7      | adenocarcinoma de mama                                      |
| PC-3       | adenocarcinoma de próstata, a partir de metástasis a hueso. |
| HL-60      | leucemia promielocítica aguda                               |
| K562       | leucemia mielógena crónica                                  |
| MOLT4      | leucemia linfoblástica aguda: linfoblastos T                |

5

Las células se trataron con medios conteniendo fármacos quimioterapéuticos solos o fármacos quimioterapéuticos y Compuestos 12 y 29. Las células se incubaron durante aproximadamente 5 días antes de que se midiera el crecimiento por determinación de niveles de captación de <sup>3</sup>H-timidina. Los fármacos quimioterapéuticos incluyeron etopósido, doxorubicina, cisplatino, clorambucilo, 5-fluorouracilo (5-FU). La concentración de fármaco necesaria para inhibir el crecimiento celular al 90% de las células control no tratadas se define como la GL<sub>90</sub>. A concentraciones de menos de 100 mM, los Compuestos 12 y 29 potenciaron la matanza de 5-FU desde 2 hasta 10 veces. Los compuestos 2 y 12 se probaron con antimetabolitos adicionales, que incluyen metotrexato, hidroxiurea, 2-cloroadenosina, fludarabina, azacitidina y gemcitabina para una capacidad para potenciar la matanza de los agentes. Se encontró que estos inhibidores de Chk1 potencian la matanza de células para hidroxiurea, fludarabina, 5-azacitidina y metotrexato sugiriendo que la combinación de la inhibición de Chk1 y el bloqueo de síntesis de ADN conduce a muerte celular incrementada por estos agentes.

10

15

Además, la capacidad del inhibidor de Chk1 para potenciar la matanza por irradiación se probó en células HeLa las células. Se encontró que los compuestos 12 y 29 potencian la matanza por irradiación 2-3 veces.

### **Ejemplo 19**

#### **Modelos Tumoraes Animales**

20

25

30

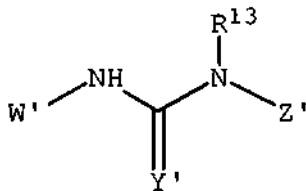
Para probar la capacidad de los inhibidores de Chk1 para potenciar la matanza de tumores por 5-FU en ratones, se establecieron modelos tumorales de xenotransplantes usando líneas celulares de tumor de colon. Se utilizaron células Colo205 y HT29 (carcinoma de colon humano) para propagar tumores de xenotransplante en ratones Balb/c (nu/nu) tímicos hembras de 6-8 semanas de edad. Los ratones se mantuvieron en una cabina de flujo de aire laminar en condiciones libres de patógenos y se alimentaron con comida estéril y agua a demanda. Las líneas celulares se cultivaron hasta subconfluencia en medios RPMI 1640 suplementados con FBS al 10%, 100 U/ml de penicilina, estreptomycin a 100 µ/ml y L-glutamina 1,5 mM en un ambiente humidificado de CO<sub>2</sub> al 5%. Se prepararon suspensiones celulares individuales en CMF-PBS y la concentración de las células se ajustó a 1 x 10<sup>8</sup> células/ml. Se inocularon ratones subcutáneamente (s.c.) en el flanco derecho o en la pata derecha con un total de 1 x 10<sup>7</sup> células (100 µl).

5 Los ratones se distribuyeron al azar (5 ratones/grupo) en cuatro grupos de tratamiento y se usaron cuando los tumores alcanzaron un peso de 75-100 mg (normalmente 7-11 días después de la inoculación). Los tumores se midieron con calibradores vernier y los pesos tumorales se estimaron usando la fórmula derivada empíricamente: peso tumoral (mg) = longitud del tumor (mm) x anchura del tumor (mm)<sup>2</sup>/3,3. El tratamiento consistió en i) inyección de 100 µl intraperitoneal (i.p.) de 5-FU a 50 mg/kg, 100 mg/kg, o 150 mg/kg. Se observó un retraso dependiente de dosis en crecimiento tumoral en los ratones tratados con 5-FU. El tamaño del tumor se sometió a seguimiento cada dos días durante la duración del experimento.

10 Obviamente, muchas modificaciones y variaciones de la invención como se expone anteriormente pueden hacerse sin apartarse del alcance de la misma y por lo tanto, sólo se impondrían limitaciones tales como se indican por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula

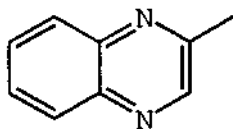
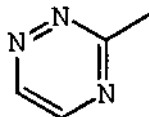
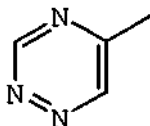
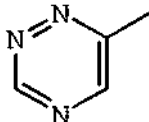
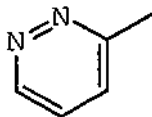
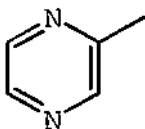


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que

Y' es O o S;

W' se selecciona del grupo que consiste en

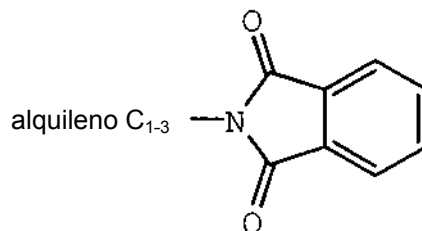


10

y

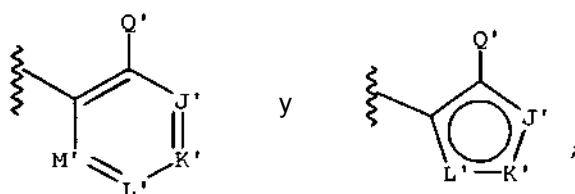
15 opcionalmente sustituidos con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-

6, arilo,  $N(R^7)_2$ ,  $O^7$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(O)R^7$ , alquilenos  $C_{1-3}$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})_2$ ,



y halo;

$Z'$  se selecciona del grupo que consiste en:



5

en los que:

$Q'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro,  $OR^7$ ,  $SR^7$  y  $N(R^7)_2$ , con la condición de que  $Q'$  sea sólo hidro cuando al menos uno de  $J'$ ,  $K'$ ,  $L'$ , y  $M'$  es  $N$ ,  $O$ , o  $S$ ;

$J'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^8$ ,  $NR^8$ ,  $O$  y  $S$ ;

10  $K'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^9$ ,  $NR^9$ ,  $O$  y  $S$ ;

$L'$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^{10}$ ,  $NR^{10}$ ,  $O$  y  $S$ ;

$M'$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR^{11}$ ,  $NR^{11}$ ,  $O$  y  $S$ ;

en los que:

15  $R^7$ , independientemente, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{2-6}$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $SO_2R^{12}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más de halo, hidroxi, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,  $N(R^{12})_2$  y  $SO_2R^{12}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ -heteroarilo, alquilenos  $C_{1-3}$ -heterocicloalquilo  $C_{3-8}$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $SO_2$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})_2$ ,  $OCF_3$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})_3^+$ , heterocicloalquilo  $C_{3-8}$  y  $CH$ (alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})_2$ ), o se toman conjuntamente dos grupos  $R^7$  para formar un anillo alifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

20  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  están cada uno independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en nada, hidro, halo, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alquilenos  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $OR^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $C(O)N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $N(R^{13})C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)alquilenos C_{1-3}-C(O)R^7$ ,  $N(R^7)C(O)alquilenos C_{1-3}-C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)alquilenos C_{1-3}-OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)alquilenos C_{1-3}-NHC(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)alquilenos C_{1-3}-SO_2NR^7$ ,  $CF_3$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})SO_2$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})SO_2$ -heteroarilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $O$ -alquilenos  $C_{1-3}$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})alquilenos C_{1-3}$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})alquilenos C_{1-3}$ -heteroarilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})C(O)R^7$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})C(O)alquilenos C_{1-3}-OR^7$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})C(O)$ -arilo, alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})C(O)alquilenos C_{1-3}-N(R^{12})_2$ , alquilenos  $C_{1-3}$ - $N(R^{12})C(O)heteroarilo$ , alquilenos  $C_{1-3}-OR^7$  y  $SR^7$ , en los que  $R^7$  es según se define anteriormente;

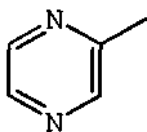
25  $R^{11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en nada, hidro, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido y halo;

30  $R^{12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilenos  $C_{1-3}$  y  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , o dos grupos  $R^{12}$  se toman conjuntamente para formar un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

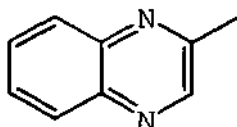
35  $R^{13}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidro, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilenos  $C_{2-6}$ , alquilenos  $C_{2-66}$  y arilo; a condición de que cuando  $Q'$  es hidro u  $OCH_3$ , al menos uno de  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  sea diferente de hidro,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  y halo;

y a condición de que el compuesto no sea  $N$ -[6-(bencilpirid-2-il)]- $N'$ -(2-pirazinil)tiourea.

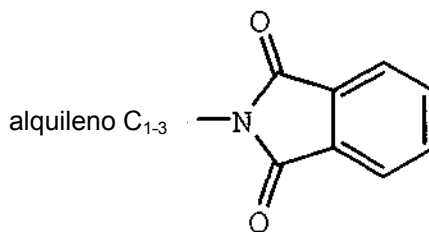
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que W' se selecciona a partir del grupo que consiste en



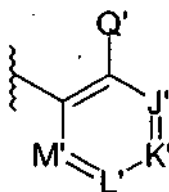
y



- 5 3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que W' está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, CF<sub>3</sub>, opcionalmente sustituido con arilo, N<sub>3</sub>, bencilo, C(O)R<sup>7</sup>, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, O<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, halo, y



4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que Q' es OR<sup>7</sup>
- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que Q' es OCH<sub>3</sub>.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 en la que R<sup>13</sup> es hidrógeno.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:
- J' se selecciona a partir del grupo que consiste en CR<sup>8</sup> y NR<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es nada, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;
- K' se selecciona a partir del grupo que consiste en CR<sup>9</sup> y NR<sup>9</sup>; S
- 15 L' se selecciona a partir del grupo que consiste en CR<sup>10</sup> y NR<sup>10</sup>; y
- uno de R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> es hidrógeno y el otro es un sustituyente seleccionado a partir de grupo que consiste en CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-NHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, alquileo C<sub>1-3</sub>-OR<sup>7</sup>, CF<sub>3</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>arilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>-heteroarilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-O-alquileo C<sub>1-3</sub>-arilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)alquileo C<sub>1-3</sub>-arilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)alquileo C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-OR<sup>2</sup>, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)arilo, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquileo C<sub>1-3</sub>-N(R<sup>12</sup>)C(O)heteroarilo y SR<sup>7</sup>.
- 20 8. Un compuesto según la Reivindicación 1 en el que Z' se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 25 en el que:

Q' se selecciona a partir del grupo que consiste en  $OR^7$ ,  $SR^7$  y  $N(R^7)_2$ ;

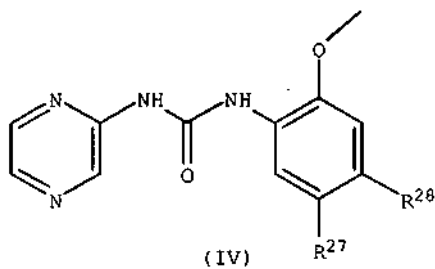
J' es  $CR^8$ ;

K' es  $CR^9$ ;

L' es  $CR^{10}$ ;

5 M' es  $CR^{11}$ .

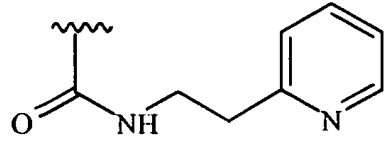
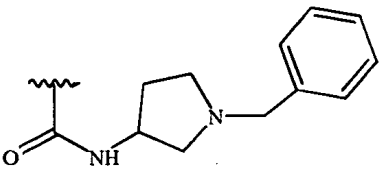
9. Un compuesto según la Reivindicación 1 que tiene una estructura



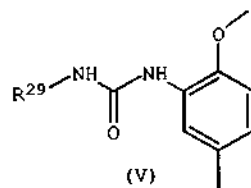
en la que  $R^{27}$  y  $R^{28}$  son

| R27             | R28 |
|-----------------|-----|
| H               |     |
| H               |     |
| CH <sub>3</sub> | H   |
| H               |     |
| H               |     |

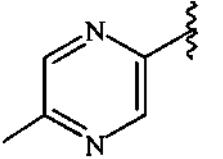
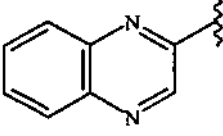
(continuación)

| R <sup>27</sup>                                                                   | R <sup>28</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|  | H               |
|  | H               |

o



en la que R<sup>29</sup> es

| R <sup>29</sup>                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |
|  |

5

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(2-dimetilamino-1-fenil-etilo)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzammina;

N-(1-aza-biciclo [2.2.2]oct-3-il)-3-metoxi-4-[3-(5-metil-pirazin-2-il)-ureido]-benzamida;

1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenil]-3-pirazin-2-il-urea;

10 1-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;

1-(5-metil-pirazin-2-il)-3-[5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea;

- 1-[2-(2-dimetilamino-1-dimetilaminometil-etoxi)-5-metil-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(2-S-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 5 1-[5-metil-2-(3-(S)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(3-(R)-1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-metil-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-quinoxalin-2-il-urea;  
 10 1-[5-metil-2-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-[4-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 1-(2-metoxi-4-metilaminometil-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea;  
 15 1-(4-[[furan-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea; y  
 1-(2-metoxi-4-(4-metoxi-bencilamino)-metil)-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-urea.
- 11.** Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 12.** Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.
- 20 **13.** Uso de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con un agente quimioterapéutico, un agente radioterapéutico, o una mezcla de ellos, en un procedimiento de sensibilizar células en un individuo que está sometido a un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico para una afección médica.
- 25 **14.** Un procedimiento in vitro de inhibir la cinasa 1 de punto de control (Chk1) en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 15.** Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de cáncer en un ser humano.
- 30 **16.** Uso de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer en un ser humano.