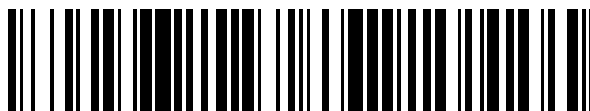


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 338**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/00	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 27/02	(2006.01)		
A61P 27/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854156 .6**

96 Fecha de presentación: **14.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1830853**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **ANÁLOGOS DE AMINOPIRAZINA PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA Y OTRAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR LA RHO CINASA.**

30 Prioridad:
27.12.2004 US 639389 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
**Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**HELLBERG, Mark R.; RUSINKO, Andrew;
HENDERSON, Alan, J; GUO, Cheng;
HADDEN, Mark y DECORNEZ, Hélène, Y.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 338 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de aminopirazina para el tratamiento del glaucoma y otras enfermedades mediadas por la rho cinasa

La presente invención está dirigida a análogos de aminopirazina útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas por la rho cinasa. La invención está especialmente dirigida a la reducción y/o al control de la presión intraocular (PIO) normal o elevada y al tratamiento del glaucoma.

Antecedentes de la invención

El estado de enfermedad que se denomina glaucoma se caracteriza por una pérdida permanente de la función visual que se debe a un daño irreversible en el nervio óptico. Los varios tipos distintos desde el punto de vista morfológico o funcional de glaucoma se caracterizan típicamente por una PIO elevada, que se considera relacionada de manera causal con el curso patológico de la enfermedad. La hipertensión ocular es una afección en la que la presión se eleva pero no se manifiesta una pérdida evidente de la función visual; se considera que tales pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar una pérdida visual eventual asociada con glaucoma. Algunos pacientes con pérdida del campo glaucomatoso tienen presión intraocular relativamente baja. Estos llamados pacientes con glaucoma de baja tensión o normotensión también se pueden beneficiar del tratamiento con agentes que reducen y controlan la PIO. Si se detecta glaucoma o hipertensión ocular en una etapa temprana y se trata inmediatamente con medicación que reduce eficazmente la presión intraocular elevada, la pérdida de la función visual o su deterioro progresivo en general se puede mejorar.

Los tratamientos con fármacos que han demostrado ser eficaces en la reducción de presión intraocular incluyen tanto agentes que disminuyen la producción de humor acuoso como agentes que aumentan la posibilidad de salida del mismo. Dichos tratamientos en general se administran a través de una de dos vías posibles, por vía tópica (aplicación directa en el ojo) o por vía oral. Sin embargo, los enfoques farmacéuticos antihipertensivos oculares han mostrado diversos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, los mióticos tales como la pilocarpina pueden causar visión borrosa, dolor de cabeza y otros efectos secundarios negativos visuales. La administración sistémica de inhibidores de la anhidrasa carbónica también puede causar náuseas, dispepsia, fatiga y acidosis metabólica. Algunas prostaglandinas causan hiperemia, picor ocular y oscurecimiento de las pestañas y de la piel periorbital. Además, ciertos beta bloqueadores están cada vez más asociados con efectos secundarios pulmonares graves atribuibles a sus efectos sobre los receptores beta-2 en el tejido pulmonar. Los simpaticomiméticos causan taquicardia, arritmia e hipertensión. Tales efectos secundarios negativos pueden dar lugar a la disminución del cumplimiento por parte del paciente o a la interrupción de la terapia de modo tal que sigue deteriorándose la visión normal. Además, hay personas que simplemente no responden bien al tratamiento con ciertas terapias existentes para el glaucoma. Existe, por lo tanto, la necesidad de otros agentes terapéuticos que controlen la PIO.

La pequeña GTPasa Rho participa en muchas funciones celulares, que incluyen la adhesión celular, la motilidad celular, la migración celular y la contracción celular. Uno de los principales efectores de tales funciones celulares es la proteína cinasa formadora de superenrollamientos asociada a rho (rho-cinasa) que parece tener un papel importante en la regulación de la fuerza y la velocidad de contracción del músculo liso, la metástasis de células tumorales y la inhibición del crecimiento hacia fuera de neuritas. La rho cinasa es una serina/treonina proteína cinasa que existe en dos isoformas: ROCK1 (ROK β) y ROCK2 (ROK α) [N. Wettschureck, S. Offersmanns, Journal of Molecular Medicine 80: 629-638, 2002; M. Uehata y col., Nature 389: 990-994, 1997; T. Ishizaki y col., Molecular Pharmacology 57: 976-983, 2000, C. Loge y col., Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 17: 381-390, 2002].

Se ha encontrado que ciertos inhibidores de la rho cinasa disminuyen y controlan de manera eficaz la PIO normal y elevada [M. Honjo, y col., Investigative Ophthalmology and Visual Science 42: 137-144, 2001; M. Honjo y col., Archives of Ophthalmology 119: 1171-1178, 2001; P.V. Rao y col., Investigative Ophthalmology and Visual Science 42: 1029-1690, 2001; M. Waki, Current Eye Research 22: 47-474, 2001; B. Tian y col., Archives of Ophthalmology 122: 1171-1177, 2004]. Los inhibidores de la rho cinasa tales como H-7 y Y-27632 inhiben la contracción del músculo ciliar y la contracción de las células trabeculares, efectos ambos que pueden estar relacionados con el efecto hipotensor ocular de esta clase de compuestos [H. Thieme y col., Investigative Ophthalmology and Visual Science 41: 4240-4246, 2001; C. Fukiage y col., Biochemical and Biophysical Research Communications 288: 296-300, 2001].

Los compuestos que actúan como inhibidores de la rho cinasa son muy conocidos y se ha demostrado que tienen una diversidad de utilidades. Los compuestos de piridina, indazol e isoquinolina que tienen actividad rho cinasa están descritos por Takami y col., Biorganic and Medicinal Chemistry 12: 2115-2137, 2004. Las patentes de EE.UU. N° 6.218.410 y 6.451.825 dan a conocer el uso de inhibidores de la rho cinasa para el tratamiento de la hipertensión, la retinopatía, la contracción cerebrovascular, el asma, la inflamación, la angina de pecho, trastornos de la circulación periférica, nacimiento prematuro, la osteoporosis, el cáncer, la inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, etc. La patente de EE.UU. N° 6.794.398 da a conocer el uso de un compuesto con actividad rho cinasa para la prevención o el tratamiento de enfermedades hepáticas. La patente de EE.UU. N° 6.720.341 da a conocer el uso de compuestos con actividad rho cinasa para el tratamiento de la enfermedad renal. El documento WO 99/23113 da a conocer el uso de inhibidores de la rho cinasa para bloquear la inhibición de

5 crecimiento hacia fuera de las neuritas. El documento WO 03/062227 da a conocer derivados de 2,4-diaminopirimidina como inhibidores de la rho cinasa. El documento WO 03/059913 da a conocer análogos de 4-aminopirimidina bicíclicos como inhibidores de la rho cinasa. El documento WO 02/100833 da a conocer compuestos heterocíclicos como inhibidores de la rho cinasa. El documento WO 01/68607 da a conocer derivados de amida como inhibidores de la rho cinasa. El documento WO 04/024717 da a conocer derivados de amino isoquinolina como inhibidores de la rho cinasa. El documento WO 04/009555 da a conocer derivados de isoquinolina sustituidos en posición 5 como inhibidores de la rho cinasa útiles para el tratamiento del glaucoma, el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El documento EP 1034793 da a conocer el uso de inhibidores de la rho cinasa para el tratamiento del glaucoma.

10 Las patentes de EE.UU. N° 6.503.924, 6.649.625 y 6.673.812 dan a conocer el uso de derivados de amida que son inhibidores de la rho cinasa para el tratamiento del glaucoma. Las patentes de EE.UU. N° 5.798.380 y 6.110.912 dan a conocer un procedimiento para el tratamiento del glaucoma utilizado inhibidores de serina/treonina cinasa. La patente de EE.UU. N° 6.586.425 da a conocer un procedimiento para el tratamiento del glaucoma utilizando inhibidores de serina/treonina cinasa. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 20020045585 da a conocer un procedimiento para el tratamiento del glaucoma utilizando inhibidores de serina/treonina cinasa.

15 Las siguientes referencias dan a conocer la actividad de análogos de isoquinolina sulfonamida como inhibidores de rho cinasa: Y. Sasaki, Cellular Biology Molecular Letters 6: 506, 2001; S. Satoh y col., Life Sciences 69: 1441-1453, 2001; Y. Sasaki, Pharmacology and Therapeutics 93: 225-232, 2002; C. Loge y col., Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 18: 127-138. El uso de ciertos compuestos de isoquinolinasulfonilo para el tratamiento del glaucoma se ha dado a conocer en las patentes de EE.UU. N° 6.271.224 y 6.403.590. Además, el documento WO 20 04/000318 da a conocer el uso de monociclos sustituidos con aminas como moduladores de la AKT-1 cinasa.

25 Varias publicaciones han descrito la síntesis de pirazinas. El documento WO 04/084824 describe la preparación de heterociclos de 6 miembros sustituidos con biarilo para su uso como bloqueadores de canales de sodio. El documento WO 04/085409 describe la preparación de bibliotecas de compuestos, incluyendo pirazinas, que son capaces de unirse al sitio activo de la proteína cinasa. Otras publicaciones de síntesis de pirazinas incluyen: Sato y col., Journal of Chemical Research 7: 250-251, 1997; Sato y col., Synthesis 9: 931-934, 1994; Sato, Journal of Chemical Society 7: 885-888, 1994; Sato, Journal of Organic Chemistry 43 (2): 341-343, 1978; Adachi, J y col., Journal of Organic Chemistry 37 (2): 221-225, 1972.

Resumen de la invención

30 La presente invención está dirigida a análogos de aminopirazina tales como 2-aminopirazina y 2,3-diaminopirazinas sustituidas en posición 5 y derivados descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la rho cinasa. Los presentes compuestos de Fórmula (I), que se describen a continuación, se pueden utilizar para reducir y/o controlar la PIO asociada con el glaucoma de tensión normal, la hipertensión ocular y el glaucoma en animales de sangre caliente, incluyendo al hombre. En ciertas formas de realización, cuando se utiliza para el tratamiento del glaucoma de tensión normal o la hipertensión ocular, los compuestos se pueden formular en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas para la aplicación tópica en el ojo.

En otras formas de realización, los inhibidores de la rho cinasa de Fórmula (I) descritos se pueden utilizar para la fabricación de una composición oftálmica farmacéutica para el tratamiento del glaucoma, y/o para controlar la presión intraocular.

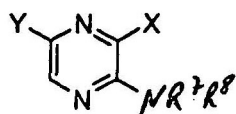
40 Una forma de realización de la presente invención contempla una composición oftálmica farmacéutica útil en el tratamiento del glaucoma y el control de la presión intraocular, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) que se da a conocer a continuación.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad mediada por la rho cinasa" o "afección mediada por la rho cinasa", significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que la rho cinasa desempeña un papel importante. Estas afecciones incluyen la hipertensión, el glaucoma, la retinopatía, la contracción cerebrovascular, la hipertensión ocular, el glaucoma de tensión normal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la inflamación, la angina de pecho, trastornos de la circulación periférica, nacimiento prematuro, la osteoporosis, el cáncer, la inflamación, las enfermedades inmunológicas, las enfermedades autoinmunes.

50 El breve resumen anterior describe en términos generales las características y ventajas técnicas de algunas formas de realización de la presente invención. Otras características y ventajas técnicas se describen en la descripción detallada de la invención a continuación.

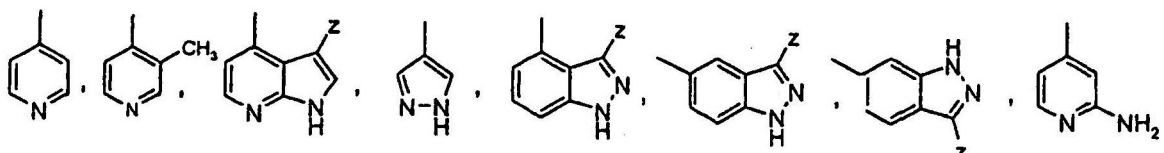
Descripción detallada de la invención

55 Los compuestos dados a conocer y utilizados en los formas de realización de la presente invención tienen la siguiente fórmula:

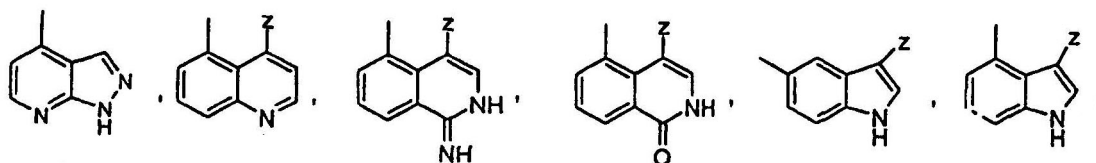
Fórmula (I)

5

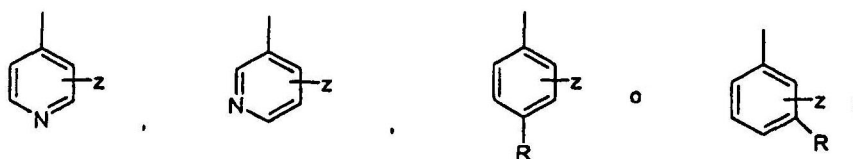
en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:



10



15



20 en la que:

$X = OR^1, NR^2R^3;$

$z = H, OR^6, \text{halógeno}, CF_3, \text{ o alquilo } C_1-C_4;$

R es OH, OR^4 , o $S(O)_nR^6$;

n es 0, 1 o 2;

25 R^1, R^2, R^3 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH, OR^6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo, alquilo C_3-C_8 cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH, OR^6 , arilo, heterociclilo, o heteroarilo, y heterociclilo;

R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo heterocíclico;

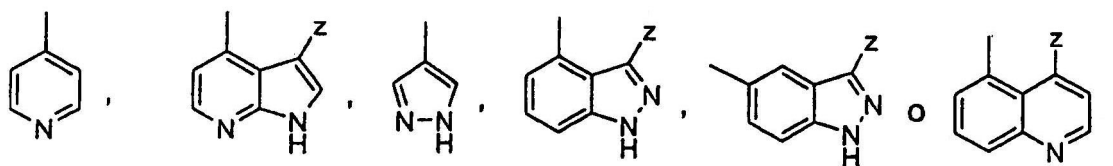
30 R^4, R^5 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH, OR^6 , arilo, heterociclilo, o heteroarilo;

$R^6 = \text{alquilo } C_1-C_6, \text{ arilo, o } CF_3;$

R^7, R^8 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH, OR^6 , o heterociclilo, alquilo C_3-C_8 cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH, OR^6 , o heterociclilo, y heterociclilo; y

R^7 y R^8 juntos pueden formar un anillo heterocíclico.

35 Los compuestos utilizados en las formas de realización de preferencia son aquellas estructuras según la Fórmula (I) en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:



5 en las que:

$z = \text{H}$, alquilo C_1 ;

$X = \text{OR}^1 \text{NR}^2\text{R}^3$;

$\text{R}^1 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , o heterociclilo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , o heterociclilo, o anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

10 $\text{R}^2 = \text{H}$, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 ;

$\text{R}^3 =$ alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , o anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

R^4 , R^5 independientemente = H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por OH , OR^6 ;

15 $\text{R}^6 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^7 , R^8 independientemente = H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , o heterociclo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5 , OH , OR^6 , o heterociclilo, o heterociclilo;

R^7 y R^8 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

20 Se reconoce que los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales. La presente invención contempla todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos. Por otra parte, ciertas formas de realización de la presente invención comprenden sales farmacéuticamente aceptables de compuestos según la Fórmula (I).

25 El término "arilo", según se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" se pueden usar indistintamente con la expresión "anillo arilo".

30 El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", según se utiliza en el presente documento, significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos, que tienen de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo, en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de tres a catorce miembros de anillo en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

35 En las definiciones anteriores, el número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el prefijo $\text{C}_{i,j}$, en el que los números i y j definen el número de átomos de carbono; esta definición incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y grupos alquilo cíclicos o (alquil cíclico)alquilo.

40 Es importante reconocer que un sustituyente puede estar presente de forma individual o múltiple cuando se incorpora en la unidad estructural indicada. Por ejemplo, el sustituyente halógeno, que significa flúor, cloro, bromo o yodo, indicará que la unidad a la que está unido puede estar sustituida con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes.

SÍNTESIS:

Los compuestos según la Fórmula (I) pueden ser sintetizados utilizando los ejemplos generales y específicos que se presentan a continuación.

Introducción experimental:

45 A menos que se indique en contra, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Las purificaciones que utilizan la notación "columna" se llevaron a cabo en una unidad automatizada

5 Combiflash que consiste en un sistema de mezcla de gradiente, un colector de fracciones Foxy 200 y un detector de UV/visible. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 o Bruker AV 300 a 300 MHz para protones y 75 MHz para carbono, o en un espectrómetro Bruker AMX 500 a 500 MHz para protones y 125 MHz para carbono. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano como patrón interno para los espectros de protones y se utilizó el pico del disolvente como pico de referencia para los espectros de carbono. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas CLEM con ionización por electrovaporización (IEV) con trampa iónica Finnigan LCQ Duo. La cromatografía en capa fina (CCF) se realizó utilizando placas de gel de sílice Analtech y se visualizaron por medio de rayos ultravioleta (UV) a menos que se indique en contra. Los análisis por HPLC se obtuvieron utilizando una columna Luna C18 (2) (250 x 4,6 mm, Phenomenex) con detección UV a 254 nm utilizando un programa convencional de gradientes de disolvente (Tabla 1). La cromatografía líquida acoplada con la espectrometría de masas se obtuvo en un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Varian 1200L utilizando EIV y una columna Luna C18 (2) (50 x 4,6 mm, Phenomenex) con detección UV a 254 nm utilizando un programa convencional de gradientes de disolvente (Tabla 2).

Tabla 1

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	A%	B%
0,0	1,0	98,0	2,0
25	1,0	10,0	90,0
30	1,0	10,0	90,0
35	1,0	98,0	2,0

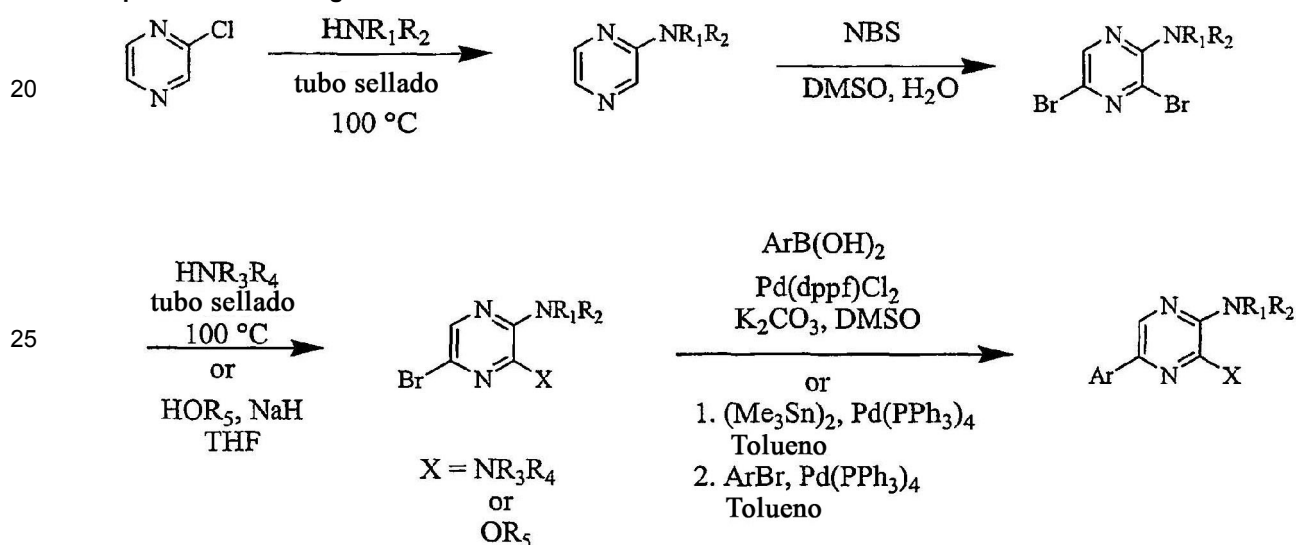
Tabla 2

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	A%	B%
0,0	2,5	90,0	10,0
4	2,5	0,0	100,0
6	2,5	0,0	100,0
7	2,5	90,0	10,0

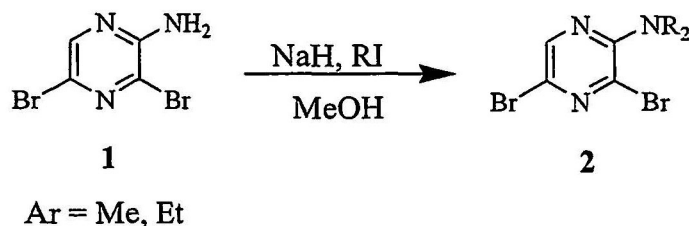
A = Agua al 100% con ácido trifluoroacético al 0,025% o 0,05% v/v

B = Acetonitrilo al 100%, ácido trifluoroacético al 0,025% o 0,05% v/v

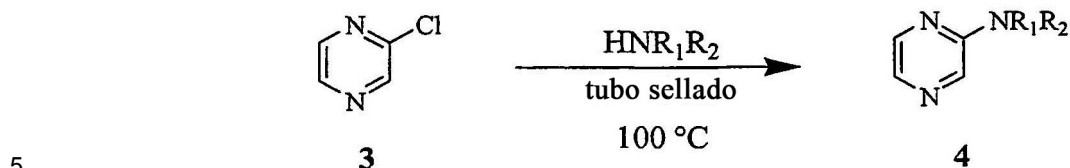
Esquema de síntesis general:



30 Procedimiento general 1: Preparación de la amina sustituida 2 a partir de la amina primaria 1

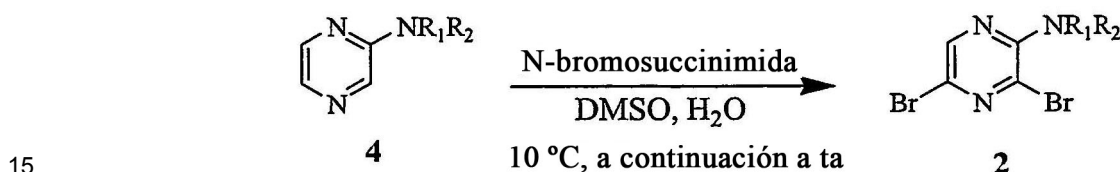


40 A una disolución agitada de la amina 1 (1,0 mmol) en DMF seco (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,2 mmol) y yoduro de alquilo (4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 25 minutos. A continuación, se inactivó la mezcla de reacción con agua (6 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 12 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Biorg. Med. Chem. 2001, 9, 1149-1154.

Procedimiento general 2: Preparación de la aminopirazina 4 a partir de cloropirazina 3.

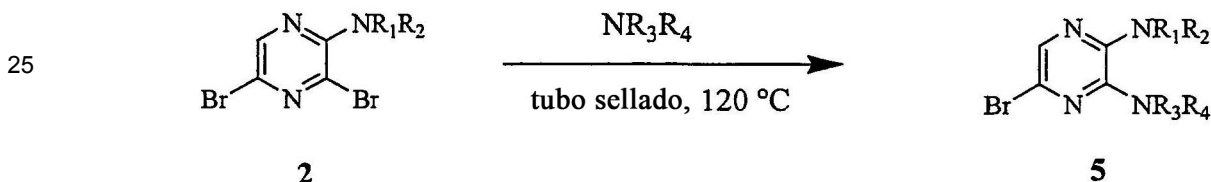
Se calentó una mezcla de cloropirazina **3** (5,0 mmol) y HNR_1R_2 (10,0 mmol) a 100 °C en un tubo sellado durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto **4**, que podía ser purificado por cromatografía en columna, pero que habitualmente se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

10

Procedimiento general 3: Preparación de la 3,5-dibromopirazin-2-amina 2 a partir de la aminopirazina 4.

A una disolución agitada de la aminopirazina **4** (5,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml)/agua (0,20 ml) a 10 °C se le añadió N-bromosuccinimida (10 mmol) en porciones. A continuación, se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante la noche. A continuación, se añadió otra alícuota de N-bromosuccinimida (10 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 6,5 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (30 g). Se recogió el precipitado, se lavó con agua fría (2 X 10 ml) y se secó para dar el producto **2**, que podía ser purificado por cromatografía en columna, pero que habitualmente se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20

Procedimiento general 4: Anilación de 2-amino-3,5-dibromopirazinas**Procedimiento 1**

Se añadió amina (1 ml) a 2-amino-3,5-dibromopirazina **2** (0,791 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C en un tubo sellado. Se dejó continuar la reacción durante 18 horas. Se enfrió la disolución, se repartió entre cloruro de metileno y agua (1:1, 200 ml) y se retiró la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto **5**.

30

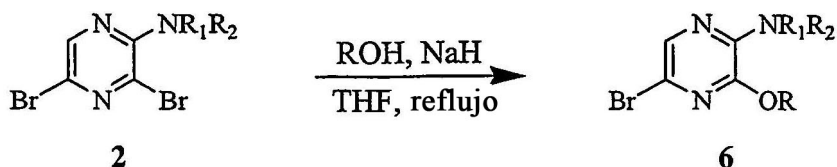
Procedimiento 2

Se añadió amina (1,58 mmol) a 2-amino-3,5-dibromopirazina **2** (0,791 mmol) en DMSO o etanol (0,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 120 °C en un tubo sellado. En caso de suministro escaso de amina, se utilizó un equivalente de amina y un equivalente de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$. Se dejó continuar la reacción durante 18 horas. Se enfrió la disolución, se repartió entre cloruro de metileno y agua (1:1, 200 ml) y se retiró la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto **5**.

35

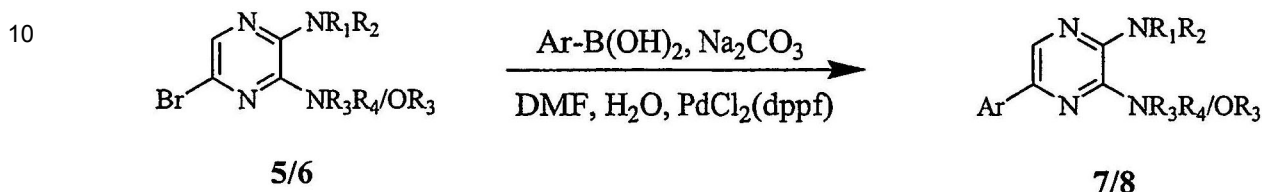
Procedimiento general 5: Preparación de la 5-bromo-3-alcoxipirazin-2-amina 6 a partir de la 3,5-dibromopirazin-2-amina 2.

40



5 A una disolución agitada del alcohol ROH (1,80 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió la 3,5-dibromopirazina-2-amina **2** (0,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto **6**, que podía ser purificado por cromatografía en columna, pero que habitualmente se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento general 6: Acoplamiento de Suzuki de 2,3-diamino-5-bromopirazina/2-amino-3-alcoxi-5-bromopirazina **5 y **6** con ácidos borónicos**



Procedimiento 1

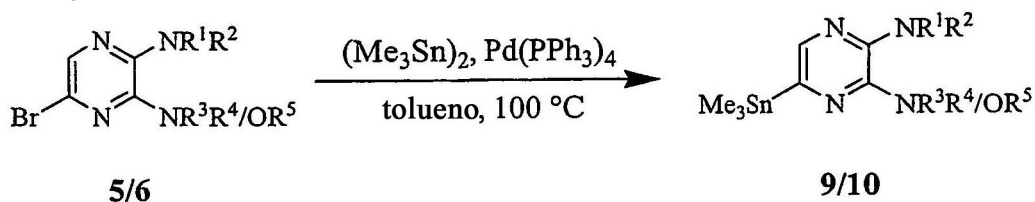
15 A una disolución agitada de bromuro de arilo **5/6** (0,699 mmol) en DMSO seco (2 ml) se le añadió el ácido borónico (2,10 mmol, 3 equivalentes), K₂CO₃ (3,50 mmol, 5 equivalentes) y Pd(dppf)Cl₂ (0,07 mmol, 0,1 equivalentes). La mezcla resultante se desgaseó bajo alto vacío durante 10 minutos, a continuación se limpió con nitrógeno. Este proceso se repitió dos veces más. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se mantuvo durante 2 horas, o hasta que se hubiera consumido todo el bromuro de partida. La mezcla se enfrió, se extinguió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el producto acoplado **7/8**.

20

Procedimiento 2

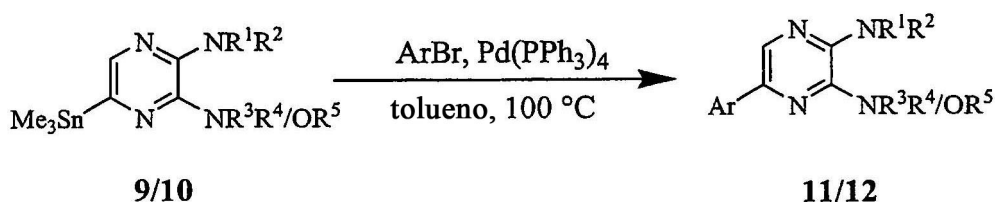
25 Se agitaron bromuro de arilo **5/6** (0,699 mmol), ácido borónico (2,10 mmol, 3 eq.) y K₂CO₃ (3,50 mmol, 5 eq.) en DMF (7 ml) y agua (3 ml) y la mezcla resultante se desgaseó con una corriente de nitrógeno a medida que la temperatura se aumentó hasta 100 °C. Tras desgasear a esta temperatura durante 10 minutos, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,07 mmol, 0,1 equivalentes) y la reacción se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Tras enfriar la mezcla, se vertió en agua (100 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de litio al 5% (5 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto acoplado **7/8**.

30 **Procedimiento general 7: Preparación de estannano de arilo **9/10** a partir de bromuro de arilo **5/6**.**



35 Se agitaron bromuro de arilo **5/6** (2,0 mmol) y hexametildiestaño (3,0 mmol) en tolueno seco (10 ml) y se degaseó con una corriente de nitrógeno a medida que la temperatura se aumentó hasta 100 °C. Se añadió tetrakis trifenílfosfina paladio (0,2 mmol) y la reacción se mantuvo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2-16 horas. Tras enfriar la mezcla, se concentró y se purificó sin otro tratamiento proporcionando el estannano deseado.

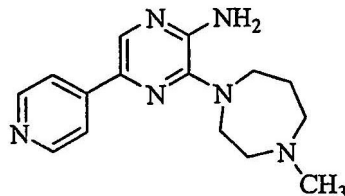
40 **Procedimiento general 8: Acoplamiento de Stille de estannano **9/10** con bromuros de arilo para dar biarilos **11/12****



45 Se agitaron estannano **9/10** (2,0 mmol) y bromuro de arilo (3,0 mmol, 1,5 equivalentes) en tolueno seco (10 ml) y se desgaseó con una corriente de nitrógeno a medida que la temperatura se aumentó hasta 100 °C. Se añadió tetrakis trifenílfosfina paladio (0,2 mmol) y la reacción se mantuvo a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Tras enfriar la mezcla, se concentró y se purificó sin otro tratamiento proporcionando el producto acoplado.

Ejemplos específicos:**Ejemplo 1****3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

5

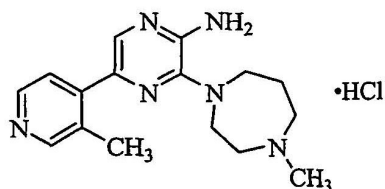
**Etapa A:** 5-Bromo-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina.

10 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina disponible en el mercado y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (204 mg, 90%) como un aceite oscuro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 4,49 (s a, 2H), 3,51-3,48 (m, 4H), 2,74-2,73 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H); EM-EV: (M + H) = 286, 288 m/z.

15 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (123 mg, 62%) como un sólido verde claro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,83 (s a, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 150,2, 147,8, 146,9, 144,8, 136,8, 131,6, 119,5, 58,8, 57,5, 50,2, 49,4, 47,2, 28,4; HPLC t_R = 3,57 min (Eluyente agua/acetonitrilo 90:10 hasta 10:90 durante 20 minutos, a continuación se mantuvo durante 10 minutos), 100%; EM-EV: (M + H) = 285 m/z.

Ejemplo 2**Clorhidrato de 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(3-metilpiridin-4-il)pirazin-2-amina**

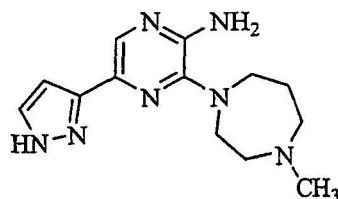
25



30 Se preparó a partir del producto de la Etapa A del ejemplo 1 y ácido 3-metil-4-piridilborónico bajo condiciones similares. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoniaco (10:1); gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min seguida por la conversión a la sal clorhidrato con HCl 2N en éter dietílico proporcionó el compuesto del título (41 mg, 34%) como un sólido marrón; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,5 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,78-3,76 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,55 (s a, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,28-2,23 (qui, J = 5,9 Hz, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,2, 149,7, 149,2, 146,8, 145,0, 137,9, 137,8, 134,1, 125,2, 58,1, 57,0, 50,6, 47,1, 45,1, 26,1, 18,6; HPLC t_R = 7,2 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 299 m/z.

Ejemplo 3**3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina**

40



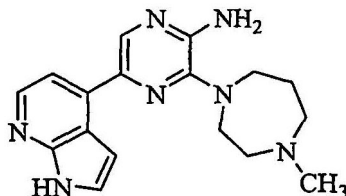
Etapa A: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.

Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (348 mg, 1,8 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 86 mg, 2,15 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 5 minutos. Tras enfriar y agitar durante otros 15 minutos, se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililetoximetilo (358 mg, 2,15 mmol, 381 μ l) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con cloruro de litio al 5% (5 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 40 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente de hexanos al 100% hasta hexanos al 50% durante 30 minutos a 30 ml/min) para proporcionar el pirazol protegido con silil etoxi metilo (SEM) (360 mg, 61%) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,56-3,53 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H), 0,91-0,87 (t, J = 8,3 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa B: 3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Se hizo reaccionar el producto de la Etapa A con el producto de la Etapa A del ejemplo 1 según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y el producto se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionando el producto acoplado (137 mg, 81%) como un aceite marrón; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 6H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 0,95-0,92 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa C: El producto de la Etapa B (137 mg, 0,34 mmol) se calentó hasta 60 °C en una mezcla de TFA (5 ml) y agua (1 ml) durante 1 hora. Tras enfriar la mezcla de reacción, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de carbonato de sodio y se retiró la fase orgánica y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 min a 25 ml/min) proporcionó el compuesto del título (37 mg, 27%) como un sólido verde; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,84-2,75 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 148,4, 147,7, 135,9, 129,9, 122,0, 59,2, 58,3, 50,7, 50,3, 47,0, 28,8 (ausencia de dos señales aromáticas debido al solapamiento); HPLC t_R = 6,3 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 274 m/z.

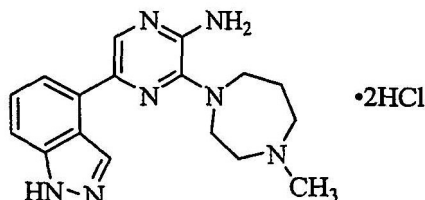
Ejemplo 4**3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirazin-2-amina****Etapa A:** 3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(trimetilestanil)pirazin-2-amina.

Se preparó a partir del producto de la Etapa A del ejemplo 1 y hexametildiestaño según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el estannano de arilo (500 mg, 77%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,47-3,44 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87-2,82 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,02-1,97 (qui, J = 5,8 Hz, 2H), 0,26 (s, 9H).

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 4-bromoazaindol (C. Thibault y col., Org. Lett. 2003, 5(26), 5023-5025) según el procedimiento general 8. La purificación por medio de HPLC semipreparativa (eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05%)/agua (TFA al 0,05%); acetonitrilo al 5% (TFA al 0,05%) hasta acetonitrilo al 90% (TFA al 0,05%) durante 40 minutos) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 26%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,19-8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,02-7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,67-3,65 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89-2,87 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,82-2,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 149,2, 148,3, 147,2, 142,0, 138,4, 137,7, 133,1, 125,8, 117,6, 112,5, 101,2, 57,8, 57,4, 49,8, 49,3, 45,9, 27,6; HPLC t_R = 7,1 minutos, 98,5%; EM-EV: (M + H) = 324 m/z.

Ejemplo 5**Diclorhidrato de 5-(1H-indazol-4-il)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina**

5



10

15

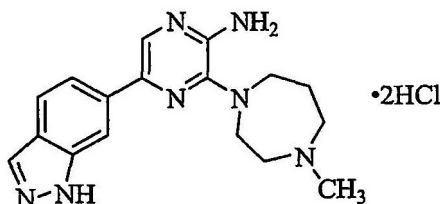
Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 4) y 4-bromoindazol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 75% durante 30 minutos a 25 ml/min seguido por HPLC semipreparativa (eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05%)/agua (TFA al 0,05%); acetonitrilo al 5% (TFA al 0,05%) hasta acetonitrilo al 90% (TFA al 0,05%) durante 40 minutos) proporcionó un aceite amarillo que se trató con HCl 2N en éter dietílico proporcionando el compuesto del título (12 mg, 8%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67-7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,57-7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,8, 144,0, 139,9, 134,2, 129,9, 128,91, 121,0, 118,4, 112,6, 57,5, 57,0, 50,4, 46,8, 44,9, 25,5 (ausencia de dos señales aromáticas debido al solapamiento); HPLC t_{R} = 9,9 minutos, >100%; EM-EV: (M + H) = 324 m/z.

Ejemplo 6

20

Diclorhidrato de 5-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

25

**Etapa A:** 6-Bromo-1H-indazol.

30

35

Se disolvió 6-aminoindazol (1,33 g, 10 mmol) en ácido bromhídrico al 48% (5 ml) y agua (16 ml). A la disolución resultante a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (0,77 g, 11 mmol) en agua (9 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió urea (0,40 g) para eliminar el exceso de ácido nitroso. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió esta disolución gota a gota a una mezcla agitada de bromuro de cobre(I) (4,3 g, 30 mmol), ácido bromhídrico al 48% (10 ml) y agua (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 75-80 °C durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se alcalinizó con hidróxido de amonio concentrado y se extrajo con cloroformo (4 X 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando el bromoindazol (0,96 g, 48%) como un sólido amarillo verduzco; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25-7,23 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H).

Etapa B: 6-Bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol y 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol.

40

45

A una disolución agitada del producto de la Etapa A (0,48 g, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 96 mg, 2,4 mmol). Tras agitar durante 45 minutos, se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,51 ml, 2,9 mmol). La agitación continuó durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 X 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de litio al 5% (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 85%) proporcionando 6-bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (0,45 g, 56%) como un aceite amarillo y 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,21 g, 27%) como un aceite amarillo.

6-Bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol: RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34-7,31 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,51-3,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,80-0,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

6-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17-7,15 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,61-3,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,86-0,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

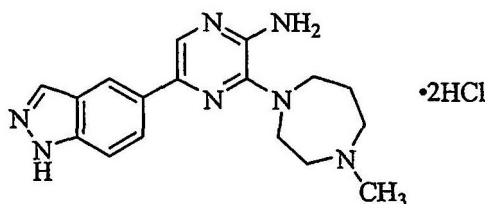
Etapa C: 3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)pirazin-2-amina.

- 5 Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 4) y la Etapa B según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionó el producto acoplado (0,34 g, 96%) como un sólido color bronce: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,78-7,76 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,74-7,72 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 4,95 (s a, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,15 (s a, 4H), 2,71 (s a, 4H), 2,40 (s, 3H), 0,90-0,87 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H); EM-EV: (M + H) = 454 m/z.

- 15 **Etapa D:** Se calentó a reflujo una disolución del producto de la Etapa C (0,34 g, 0,75 mmol) en HCl 6 N (20 ml)/etanol (20 ml) durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó con carbonato de potasio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionando un sólido amarillo. La repurificación por medio de CCF preparativa dio un aceite amarillo, viscoso, que se convirtió en la sal bis-HCl utilizando HCl 2 M en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 8%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s a, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,14-4,10 (dd, J = 16,2, 5,4 Hz, 1H), 4,02-3,98 (dd, J = 15,2, 8,5 Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,44-3,40 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,3, 144,0, 141,8, 139,1, 137,4, 133,5, 123,4, 121,4, 117,2, 109,0, 57,4, 57,0, 50,1, 46,6, 45,0, 25,5 (ausencia de una señal aromática debido a solapamiento); HPLC t_R = 9,80 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 324 m/z.

Ejemplo 7

- 25 **Diclorhidrato de 5-(1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina**



- 30 **Etapa A:** 5-Bromo-1H-indazol
Se preparó a partir de 5-aminoindazol de manera similar a la descrita en la Etapa A (ejemplo 6) proporcionando el bromoindazol (1,32 g, 66%) como un sólido amarillo naranja; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53-7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

- 35 **Etapa B:** 5-Bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol y 5-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol

- 40 Se preparó a partir del producto de la Etapa A de manera similar a la descrita en la Etapa B (ejemplo 6) proporcionando la mezcla de los indazoles protegidos con SEM (0,56 g, 85%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ isómero principal: 8,12 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,04-8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74-7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,51-3,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,80-0,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H); isómero menor: 8,52-8,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,33 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,61-3,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,86-0,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); EM-EV: (M + H) = 328 m/z.

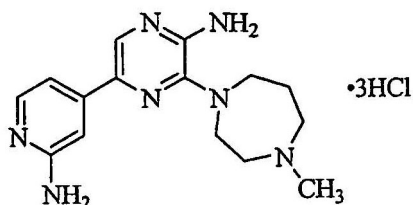
- 45 **Etapa C:** 3-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)pirazin-2-amina y 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)pirazin-2-amina. Se prepararon a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita en la Etapa C (ejemplo 6) proporcionando la mezcla de los indazoles acoplados (0,22 g, 68%) como un sólido color bronce.

- 50 **Etapa D:** Se preparó a partir del producto de la Etapa C de manera similar a la descrita en la Etapa D (ejemplo 6). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó un sólido amarillo. La repurificación por medio de CCF preparativa dio un aceite amarillo, viscoso, que se convirtió en la sal bis-HCl utilizando HCl 2 M en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 7%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,14-4,10 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 1H), 4,04-4,00 (dd, J = 15,8, 8,4

Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,46-3,39 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,4, 143,5, 141,7, 140,2, 134,8, 130,4, 127,8, 124,1, 120,1, 116,0, 112,4, 57,5, 57,2, 50,2, 46,7, 45,1, 25,7; HPLC t_R = 9,14 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 324 m/z.

5 Ejemplo 8

Triclorhidrato de 5-(2-aminopiridin-4-il)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina



Etapas A: 4-(5-Amino-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-il)picolinato de metilo.

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 4) y metiléster del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el producto acoplado (150 mg, 45%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,74-8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,99 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 4H), 2,82-2,75 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 2H).

Etapas B: Ácido 4-(5-amino-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-il)picolínico

Se agitaron el producto de la Etapa A (150 mg, 0,44 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (52 mg, 2,2 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y agua (1 ml) durante 16 horas. La disolución se concentró y a continuación se disolvió en metanol (2 ml) y se cargó en una columna Isolute SCX-2 (5 g). La elución con metanol y la concentración del eluyente proporcionó el ácido carboxílico (122 mg, 84%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,53-8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96-7,95 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H).

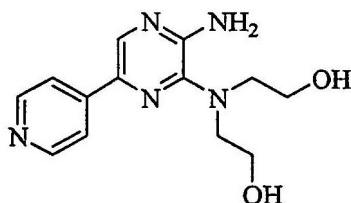
Etapas C: 4-(5-Amino-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

Se calentó el producto de la Etapa B (122 mg, 0,37 mmol), trietilamina (41 mg, 0,45 mmol, 57 μl) y difenilforazida (122 mg, 0,45 mmol) hasta 90 $^\circ\text{C}$ en una mezcla de DMF (1 ml) y terc-butanol (1 ml) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de litio al 5% (5 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un aceite amarillo. La purificación por medio de CCF preparatoria eluyendo con cloruro de metileno/metanol/amoníaco (160:18:2) proporcionó el carbamato (26 mg, 17%) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42-7,40 (dd, J = 5,4, 1,3 Hz, 1H), 5,15 (s a, 2H), 3,59-3,26 (m a, 8H), 2,90 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Etapas D: Se agitó el producto de la Etapa C (26 mg, 0,065 mmol) en TFA (2 ml) durante 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna Isolute SCX-2 (5 g). La elución con NH_3 7N en metanol y la concentración del eluyente proporcionó la base libre que se convirtió posteriormente en la sal tris clorhidrato con HCl 2N en éter dietílico dando el compuesto del título (7 mg, 26%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42-7,40 (dd, + 6,9, 1,7 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 156,1, 151,4, 149,5, 146,9, 136,7, 133,7, 123,0, 109,9, 109,5, 57,3, 57,1, 50,0, 46,5, 45,0, 25,6; HPLC t_R = 7,9 minutos, 96,2%; EM-EV: (M + H) = 300 m/z.

Ejemplo 9

2,2'-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)azanodiil)diol



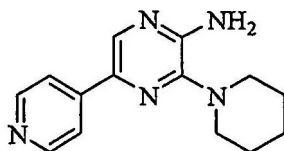
Etapa A: 2,2'-(3-amino-6-bromopirazin-2-il)azanodiol) dietanol.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y dietanolamina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (121 mg, 55%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 3,72-3,78 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,43-3,41 (t, J = 5,4 Hz, 4H); EM-EV: (M + H) = 277, 279 m/z.

- 5 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación al 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 37%) como un sólido verde; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50-8,49 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,92 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 3,80-3,78 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,53-3,51 (t, J = 5,4 Hz, 4H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 151,2, 150,7, 147,9, 146,7, 135,6, 133,2, 121,1, 60,6, 52,7; HPLC t_{R} = 6,40 minutos, 100% (Eluyente de agua/acetonitrilo 90:10 hasta 10:90 durante 20 minutos, a continuación se mantuvo durante 10 minutos); EM-EV: (M + H) = 276 m/z.

Ejemplo 10

- 15 **3-(Piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

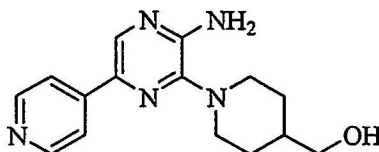


- 20 **Etapa A:** 5-Bromo-3-(piperidin-1-il)pirazin-2-amina.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2) proporcionando la diaminopirazina (199 mg, 97%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,12-3,10 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,71-1,67 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 2H).

- 25 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con metanol proporcionó el compuesto del título (89 mg, 45%) como un sólido amarillo marrón; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56-8,54 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 3,13-3,11 (m, 4H), 1,71-1,70 (m, 4H), 1,59-1,58 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149,6, 148,9, 145,47, 144,2, 133,3, 132,8, 118,4, 48,4, 24,7, 23,7; HPLC t_{R} = 11,1 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 256 m/z.

- 30 **Ejemplo 11**

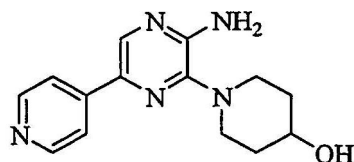
(1-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol

- 35 **Etapa A:** (1-(3-Amino-6-bromopirazin-2-il)piperidin-4-il)metanol.
- Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 4-hidroximetilpiperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó la diaminopirazina (185 mg, 79%) como un sólido amarillo claro; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,60-3,57 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,89-1,87 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 1H).

- 45 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título (102 mg, 56%) como un sólido amarillo claro; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55-8,54 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,51-4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,63-3,60 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H, enmascarado parcialmente por el disolvente), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149,9, 149,2, 145,6, 144,4, 133,6, 133,0, 118,7, 65,9, 47,8, 28,2 (una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC t_{R} = 9,16 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 286 m/z.

Ejemplo 12**1-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-ol**

5

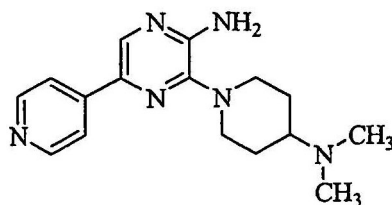
**Etapa A:** 1-(3-Amino-6-bromopirazin-2-il)piperidin-4-ol.

10 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y piperidin-4-ol según el procedimiento general 4 (procedimiento 2) proporcionando la diaminopirazina (185 mg, 79%) como un sólido amarillo pálido; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,50-1,49 (m, 1H).

15 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título (39 mg, 19%) como un sólido amarillo pálido; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56-8,54 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,89-7,88 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 4,71-4,70 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 149,9, 149,1, 145,4, 144,4, 133,6, 133,0, 118,7, 66,1, 45,5, 33,8; HPLC t_R = 8,48 minutos, 98%; EM-EV: (M + H) = 272 m/z.

Ejemplo 13**3-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

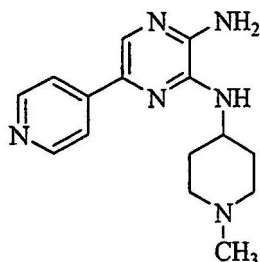
25

**Etapa A:** 5-bromo-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirazin-2-amina.

30 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y N,N-dimetilpiperidin-4-amina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90% proporcionó la diaminopirazina (203 mg, 83%) como un sólido blanco; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,63-3,60 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (m, 1H), 1,99-1,97 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el disolvente).

35 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 70%, seguido por la trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título (69 mg, 34%) como un sólido blancuzco; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56-8,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,41 (s, 2H), 3,65-3,61 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,74-2,66 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,25-2,21 (m, 7H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 150,1, 149,4, 145,5, 144,7, 133,8, 133,4, 118,9, 61,7, 47,7, 41,7, 27,8; HPLC t_R = 8,5 minutos, 98,1%; EM-EV: (M + H) = 299 m/z

40

Ejemplo 14**N,N-(1-Metilpiperidin-4-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina**

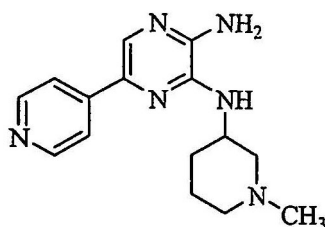
5

Etapa A: 6-bromo-N²-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2,3-diamina.

10 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y N,N-dimetilpiperidin-4-amina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con acetato de etilo/hexanos proporcionó la diaminopirazina (127 mg, 83%) como un sólido blancuzco; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 4,03 (a, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 4H), 1,57-1,52 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el disolvente).

15 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación realizada haciendo pasar a través de un tapón de sílice, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 90% hasta cloruro de metileno al 45%, seguida por la trituración con acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título (59 mg, 46%) como un sólido marrón claro; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52-8,51 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,19-6,18 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 2,80-2,78 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150,0, 145,4, 145,0, 141,6, 133,2, 126,7, 118,8, 54,6, 47,6, 46,2, 31,7; HPLC t_R = 10,1 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 285 m/z.

20

Ejemplo 15**N,N-(1-Metilpiperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina**

25

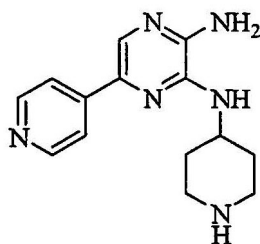
Etapa A: 6-bromo-N²-(1-metilpiperidin-3-il)pirazin-2,3-diamina.

30 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y diclorhidrato de 3-amino-1-metilpiperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 75%) proporcionó la diaminopirazina (85 mg, 25%) como un sólido amarillo marrón; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,29 (s + m, 4H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 3H).

35

40 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (40 g de columna ISCO eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 65%) proporcionó el compuesto del título (57 mg, 43%) como un sólido marrón; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53-8,51 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,17-6,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,19 (a, 1H), 2,99-2,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 3H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150,0, 145,0, 141,5, 126,8, 118,8, 60,6, 55,5, 47,1, 46,4, 29,6, 23,8 (ausencia de dos señales aromáticas debido al solapamiento); HPLC t_R = 10,9 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 285 m/z.

40

Ejemplo 16**N,N-2-(Piperidin-4-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina**

5

Etapa A: 4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de etilo.

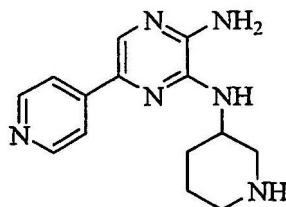
Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y carboxilato de etil-4-amino-1-piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con cloruro de metileno proporcionó la diaminopirazina (140 mg, 100%) como un sólido blancuzco; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (s, 1H), 6,32-6,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,19 (a, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 3H).

10

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). Se eliminó el grupo protector del producto acoplado calentando a reflujo con hidróxido de potasio (18 equivalentes) en etanol/agua (1,5 ml, 6:2) durante 26 horas. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (19 mg, 18% a lo largo de 2 etapas) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52-8,5 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,23-6,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,03 (a, 2H), 3,07-3,02 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,71-2,63 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 149,7, 144,7, 141,1, 126,4, 118,5, 47,8, 44,8, 32,2 (ausencia de dos señales aromáticas debido al solapamiento); HPLC t_R = 10,6 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 271 m/z.

15

20

Ejemplo 17**N,N-(Piperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina**

25

Etapa A: 3-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

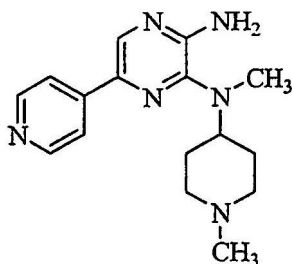
Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 3-amino-1-boc-piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó la diaminopirazina (230 mg, 58%) como un sólido marrón; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (s, 1H), 6,36-6,21 (m, 3H), 3,76-3,69 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el disolvente), 1,29 (a, 9H).

35

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La eliminación del grupo protector se consiguió disolviendo el producto acoplado en 4 ml de metanol, añadiendo HCl 2M en éter dietílico (5 ml) a 0 °C y agitando a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno e hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 50%) proporcionó el compuesto del título (107 mg, 67%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49-8,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,98-7,97 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,44-3,42 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,02-3,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,68-2,64 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,54-2,50 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,87-1,86 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 150,4, 148,4, 143,8, 136,0, 127,4, 121,1, 52,1, 31,9, 26,3 (ausencia de dos señales aromáticas debido al solapamiento; una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC t_R = 10,8 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 271m/z.

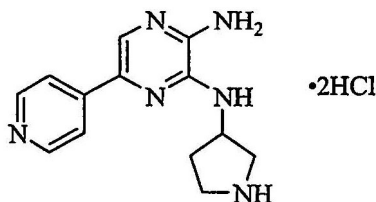
40

45

Ejemplo 18**N,N-Metil-N,N-(1-metilpiperidin-4-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina****Etapa A:** 6-bromo-N²-metil-N²-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2,3-diamina.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 1-metil-4-(metilamino)piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionó la diaminopirazina (130 mg, 51%) como un sólido amarillo; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 2H, parcialmente enmascarado por el disolvente).

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (90 mg, 61%) como un sólido marrón; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56-8,54 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (a, 4H), 1,79 (m, 4H); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150,2, 150,0, 145,6, 144,7, 133,8, 133,4, 118,9, 54,5, 54,2, 44,9, 32,5, 27,6; HPLC t_R = 11,5 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 299 m/z

Ejemplo 19**6-(Piridin-4-il)-N²-(pirrolidin-3-il)pirazin-2,3-diamina****Etapa A:** 3-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)pirrolidinil-1-carboxilato de terc-butilo.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 3-amino-1-boc-pirrolidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía Combiflash (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó la diaminopirazina (475 mg, 52%) como un sólido amarillo; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,25 (s, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,76-3,73 (dd, J = 6,4, 11,3 Hz, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

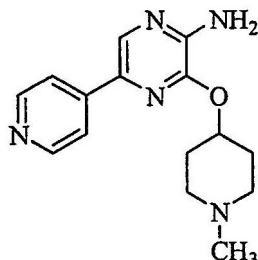
Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía Combiflash (columna ISCO 12g, eluyendo con cloruro de metileno e hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) proporcionó el compuesto del título (114 mg, 63%) como un aceite naranja; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,80-7,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,89-4,69 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 3H), 2,28-2,77 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa C: Se preparó agitando el compuesto preparado en la Etapa B en TFA (2 ml) durante 2 horas y se concentró la mezcla de reacción, que se repartió entre cloruro de metileno y disolución saturada de carbonato de sodio. Se retiró la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un aceite amarillo. La purificación por medio de cromatografía Combiflash (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno e hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) seguido por la conversión en la sal bis-HCl proporcionó el compuesto del título (69 mg, 65%) como un sólido amarillo; RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,61-8,59 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,34-8,32 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,80-3,76 (dd, J = 6,2, 12,2 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H),

2,54-2,47 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 153,5, 148,0, 144,7, 143,4, 133,13, 131,9, 121,6, 52,26, 51,86, 31,11, 25,29; HPLC t_{R} = 7,21 minutos, >99%; EM-EV: (M+H) = 257m/z.

Ejemplo 20

3-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina



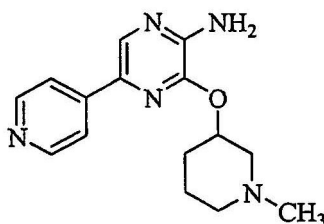
Etapa A: 5-Bromo-3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-amina.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 1-metil-4-hidroxipiperidina según el procedimiento general 5. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionó la alcoxipirazina (0,21 g, 64%) como un sólido color bronce; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,75 (s a, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06-2,05 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H); EM-EV: (M + H) = 288 m/z.

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título (0,11 g, 54%) como un sólido marrón claro; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55-8,54 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,84-7,83 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 6,75 (s a, 2H), 5,17-5,12 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 149,9, 147,0, 145,9, 144,1, 131,6, 131,5, 118,5, 70,9, 52,3, 45,8, 30,0; HPLC t_{R} = 7,36 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 286 m/z.

Ejemplo 21

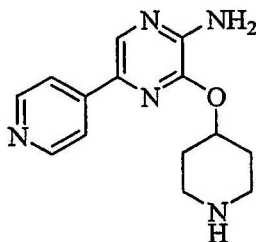
3-(1-Metilpiperidin-3-iloxi)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina



Etapa A: 5-Bromo-3-(1-metilpiperidin-3-iloxi)pirazin-2-amina.

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 1-metil-3-hidroxipiperidina según el procedimiento general 5 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título (0,16 g, 57%) como un sólido marrón claro; RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56-8,54 (dd, J = 6,1, 1,3 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,84-7,83 (dd, J = 6,2, 1,4 Hz, 2H), 6,70 (s a, 2H), 5,23-5,19 (m, 1H), 2,88-2,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H, enmascarado por el disolvente), 2,32-2,26 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14-2,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,83-1,81 (dd, J = 9,5, 3,2 Hz, 1H), 1,63-1,50 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,0, 147,1, 145,9, 144,1, 131,8, 131,5, 118,6, 70,5, 58,7, 54,9, 46,1, 28,5, 22,3; HPLC t_{R} = 7,54 minutos, 97,9%; EM-EV: (M + H) = 286 m/z.

Ejemplo 22**3-(Piperidin-4-iloxi)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

5

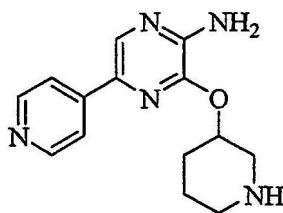
Etapa A: 4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento general 5 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: 4-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el producto acoplado (0,24 g, 66%) como un sólido amarillo; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,73-7,72 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

20 **Etapa C:** A una disolución agitada del producto de la Etapa B (0,24 g, 0,66 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título (0,12 g, 68%) como un sólido blancuzco; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,54 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,84-7,83 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 2H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H); RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ 149,9, 147,1, 145,8, 144,1, 131,6, 131,5, 118,5, 72,0, 43,3, 31,6; HPLC t_R = 7,41 minutos, 96,8%; EM-EV: (M + H) = 272 m/z.

Ejemplo 23**3-(Piperidin-3-iloxi)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

30

Etapa A: 3-(3-Amino-6-bromopirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento general 5 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: 3-(3-amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

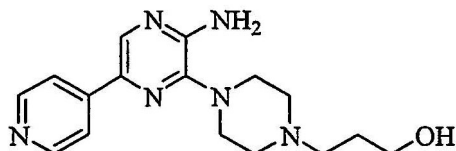
40 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el producto acoplado (0,21 g, 56%) como un sólido amarillo; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,18-3,06 (m, 5H), 2,06-1,73 (m, 3H), 1,26 (s, 9H).

45 **Etapa C:** Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 22) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y

metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título (0,11 g, 70%) como un sólido blancuzco; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55-8,54 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,84-7,83 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 3,30 (m, 1H, enmascarado por el disolvente), 3,08-3,05 (dd, $J = 12,7, 2,6$ Hz, 1H), 2,77-2,62 (m, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 149,9, 147,2, 145,9, 144,2, 131,6, 131,4, 118,5, 70,4, 49,7, 45,5, 28,8, 23,5; HPLC $t_R = 7,45$ minutos, 97,1%; EM-EV: (M + H) = 272 m/z.

Ejemplo 24

3-(4-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-ol



Etapa A: 4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y terc-butilpiperazina-1-carboxilato según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente de hexanos al 100% hasta hexanos al 70%) seguido por la trituración con acetato de etilo/hexanos proporcionó la diaminopirazina (406 mg, 57%) como un sólido amarillo pálido; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,58-3,55 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,16-3,1,3 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapa B: 4-(3-Amino-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de trituración con acetato de etilo/hexanos proporcionó el producto acoplado (394 mg, 97%) como un sólido marrón claro; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65-8,63 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

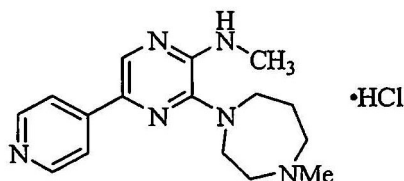
Etapa C: Trifluoroacetato de 3-(piperazin-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina

Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 0,324 mmol) a una mezcla enfriada (0 °C) del producto de la Etapa B (393 mg, 1,10 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó la piperazina desprotegida (879 mg, cuantitativo) como un aceite verde; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,74-8,72 (m, 3H), 8,57-8,55 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 8H).

Etapa D: Se sometieron a reflujo el producto de la etapa C (879 mg, 2,37 mmol), 3-cloropropanol (224 mg, 2,37 mmol), yoduro de potasio (788 mg, 4,75 mmol) y carbonato de potasio (656 mg, 4,75 mmol) en 10 ml de acetonitrilo durante 15 horas. Tras enfriar la mezcla, se vertió en bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por medio de trituración con metanol/hexanos proporcionó el compuesto del título (52 mg, 15%) como un sólido amarillo pálido; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56-8,54 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,41 (s, 2H), 4,51 (a, 1H), 3,49-3,45 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,18 (a, 4H), 2,59 (a, 4H), 2,44-2,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 150,2, 149,3, 145,2, 144,7, 133,9, 133,5, 119,0, 59,7, 55,5, 52,7, 47,8, 29,8; HPLC $t_R = 11,6$ minutos, 98,5%; EM-EV: (M + H) = 315 m/z.

Ejemplo 25

Clorhidrato de N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina



Etapa A: N-Metilpirazin-2-amina

Se preparó a partir de 2-cloropirazina y dietanolamina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (700 mg, cuantitativo) como un aceite; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,99 (dd, $J = 2,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,79-7,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 2,80-2,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H).

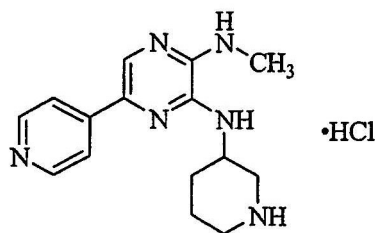
Etapla B: 3,5-Dibromo-N-metilpirazin-2-amina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A según el procedimiento general 3 proporcionando la dibromopirazina (700 mg, 44%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 5,26 (s a, 1H), 3,03-3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

5 **Etapla C:** 5-Bromo-N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (374 mg, 95%) como un aceite dorado, que contenía algo de 1-metilhomopiperazina sin reaccionar; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H).

10 **Etapla D:** Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación al 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Esto se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equiv.) proporcionando la sal (325 mg, 78%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,76 (s a, 1H), 8,62-8,61 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,94-6,93 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, d_6 -DMSO) δ 148,8, 148,0, 145,9, 145,7, 134,4, 131,5, 119,0, 55,4, 54,7, 49,2, 45,3, 43,5, 28,1, 24,0; HPLC t_R = 7,80 minutos, 99,0%; EM-EV: (M + H) = 299 m/z.

Ejemplo 26**Clorhidrato de N²-metil-N³-(piperidin-3-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina****Etapla A:** 3-(6-Bromo-3-(metilamino)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 25) y 3-amino-1-boc-piperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente de hexanos al 100% hasta hexanos al 80%) proporcionó la diaminopirazina (188 mg, 37%) como un sólido espumoso blancuzco; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,60-3,27 (m, 4H), 2,94-2,93 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 1,91-1,86 (m, 3H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

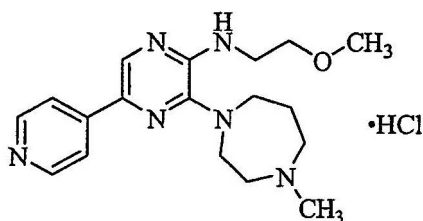
Etapla B: 3-(3-(Metilamino)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente de hexanos al 100% hasta hexanos al 0%) proporcionó el producto acoplado (75 mg, 41%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61-8,60 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,83-7,81 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,05-3,03 (d = 4,6 Hz, 3H), 3,02-3,01 (m, 1H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

40 **Etapla C:** Se disolvió el producto de la Etapa B (75 mg, 0,195 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (10 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 3 horas, tras dicho tiempo se había formado un precipitado amarillo. La mezcla se concentró, se disolvió en una disolución de hidróxido de amonio al 10% en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar. La purificación por medio de cromatografía en columna (4 g de columna ISCO eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 90% a continuación cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (50 mg, 80%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,74-8,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,67-8,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 3,73-3,70 (dd, J = 12,3, 3,6 Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 155,5, 145,6, 144,3, 142,3, 131,3, 122,8, 48,1, 47,2, 45,0, 29,1, 28,9, 22,1 (una señal aromática perdida debido a solapamiento); HPLC t_R = 11,40 minutos, 97,7%; EM-EV: (M + H) = 285 m/z.

Ejemplo 27**Clorhidrato de N-(2-metoxietil)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

5

**Etapa A:** N-(2-Metoxietil)pirazin-2-amina

10

Etapa A: Se preparó a partir de 2-cloropirazina y 1-metoxietilamina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (490 mg, 52%) como un aceite; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,97 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,40 (s, 3H).

Etapa B: 3,5-Dibromo-N-(2-metoxietil)pirazin-2-amina

15

Se preparó a partir del producto de la Etapa A según el procedimiento general 3 proporcionando la dibromopirazina (435 mg, 44%) como un sólido blancuzco; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 5,58 (s a, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,41 (s, 3H).

Etapa C: 5-Bromo-N-(2-metoxietil)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

20

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (221 mg, cuantitativo) como un aceite; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H).

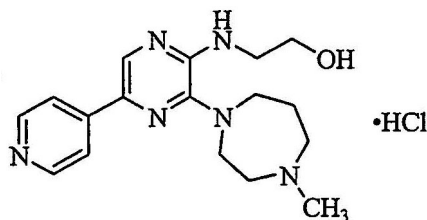
25

Etapa D: Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 90% y finalmente cloruro de metileno al 80%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (170 mg, 70%) como un sólido amarillo, que se oscureció tras permanecer en reposo: RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,63-8,61 (s+d, 3H), 8,32-8,31 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,82-3,54 (4xm, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,29-2,28 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 149,8, 149,0, 146,4, 144,9, 136,2, 130,9, 120,5, 70,3, 58,3, 55,6, 55,2, 55,0, 50,0, 45,8, 44,0, 24,4; HPLC t_R = 8,33 minutos, 97,6%; EM-EV: (M + H) = 343 m/z.

30

Ejemplo 28**Clorhidrato de 2-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-ilamino)etanol**

35

**Etapa A:** 2-(Pirazin-2-ilamino)etanol

40

Se preparó a partir de 2-cloropirazina y etanolamina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (800 mg, 94%) como un aceite; EM-EV: (M + H) = 140 m/z.

Etapa B: 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)etanol

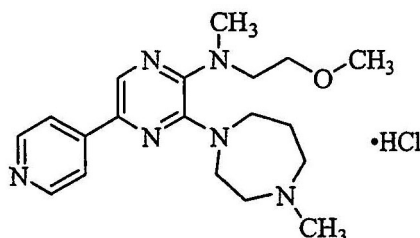
45

Se preparó a partir del producto de la Etapa A según el procedimiento general 3 excepto por que la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. A continuación se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando la dibromopirazina (1,7 g, cuantitativo) como un aceite; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 5,69 (s a, 1H), 3,86-3,83 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,64-3,61 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H).

Etapla C: 2-(5-Bromo-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-ilamino)etanol

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (339 mg, 61%) como un aceite oscuro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 5,31 (s a, 1H), 3,85-3,83 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,57-3,55 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,74-2,69 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H).

Etapla D: Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación al 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (209 mg, 56%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d a, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,65-3,48 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 150,9, 148,1, 148,8, 147,7, 137,1, 133,9, 121,6, 61,9, 58,4, 57,4, 51,8, 47,9, 45,7, 45,0, 26,7; HPLC t_R = 7,40 minutos, 95,5%; EM-EV: (M + H) = 329 m/z.

Ejemplo 29**Clorhidrato de N-(2-metoxietil)-N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina****Etapla A:** 3,5-Dibromo-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazin-2-amina

Se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 35 mg, 0,89 mmol) a una disolución del producto de la Etapa B (ejemplo 15) (230 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 minutos, se añadió yoduro de metilo (115 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se mantuvo durante 1 hora. El análisis de CL-EM mostró que todavía quedaba material de partida, por lo que se añadió otra alícuota de hidruro de sodio seguida por yoduro de metilo. Después de 30 minutos no quedó más material de partida. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando la aminopirazina sustituida (233 mg, 97%) como un aceite; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

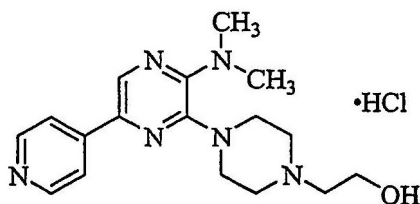
Etapla B: 5-Bromo-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionó la diaminopirazina (101 mg, 40%) como un aceite transparente; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 3,80-3,76 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,69-3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47-3,43 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,62-2,59 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,56-2,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H).

Etapla C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación al 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (96 mg, 86%) como un sólido naranja, que se oscureció tras permanecer en reposo: RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,41-8,40 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,67-3,54 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 152,7, 150,9, 147,0, 145,1, 135,3, 134,2, 122,3, 70,5, 58,9, 57,7, 57,6, 51,0, 45,6, 45,2, 37,8, 25,8 (una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC t_R = 8,65 minutos, 96,0%; EM-EV: (M + H) = 357 m/z.

Ejemplo 30**Clorhidrato de 2-(4-(3-(dimetilamino)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol**

5

**Etapas A:** 3,5-Dibromo-N,N-dimetilpirazin-2-amina

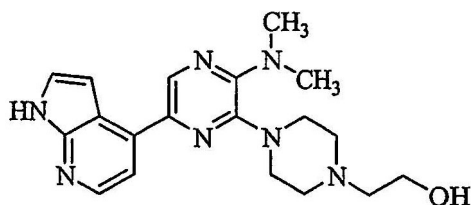
Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y yodometano (568 mg, 4,00 mmol) según el procedimiento general 1. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 70%) proporcionó la aminopirazina sustituida (171 mg, 61%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 3,07 (s, 6H).

Etapas B: 2-(4-(6-Bromo-3-(dimetilamino)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol. Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 2-(piperazin-1-il)etanol según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó la diaminopirazina (121 mg, 63%) como un aceite amarillo pálido; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 3,65 (a, 2H), 3,40 (a, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,64-2,60 (m, 6H).

Etapas C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 70%) seguida por la conversión a la sal HCl utilizando HCl 2M en éter dietílico proporcionó el compuesto del título (106 mg, 80%) como un sólido naranja amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,79-8,75 (m, 3H), 8,63-8,61 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,22 (s, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 155,7, 152,0, 146,3, 142,7, 137,1, 133,7, 123,1, 60,1, 56,8, 53,1, 45,5, 39,8; HPLC t_R = 12,9 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 329 m/z.

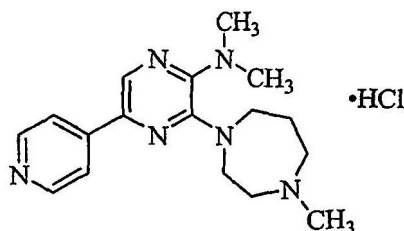
Ejemplo 31**2-(4-(3-(Dimetilamino)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol**

30

**Etapas A:** 2-(4-(3-(Dimetilamino)-6-(trimetilestannil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol

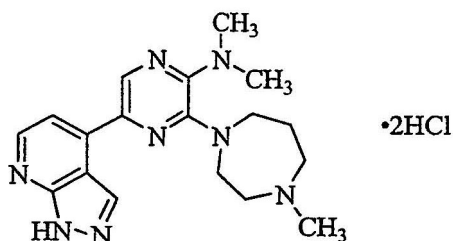
Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 30) y hexametildiestaño según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 50%) proporcionó el estannano (158 mg, 62%) como un aceite transparente, incoloro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 3,67-3,64 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,38 (a, 4H), 2,92 (s, 6H), 2,67-2,58 (m, 6H), 0,28 (s, 9H).

Etapas B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 4-bromoindazol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno/hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (63 mg, 45%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,53-7,52 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 4,57-4,56 (a, 1H), 3,60 (a, 3H), 3,50 (m, 2H, enmascarado por el disolvente), 3,00 (s, 7H), 2,96-2,59 (m, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 149,7, 147,6, 145,7, 142,5, 138,7, 136,0, 132,1, 126,3, 116,2, 112,2, 100,7, 59,9, 58,0, 52,7, 46,0 (una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC t_R = 9,5 minutos, 98,5%; EM-EV: (M + H) = 368m/z.

Ejemplo 32**Clorhidrato de N,N-dimetil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina****Etapa A:** 5-Bromo-N,N-dimetil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 23) y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) proporcionó la diaminopirazina (245 mg, 76%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,68-3,66 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,55-2,53 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H).

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) seguida por la conversión a la sal HCl con HCl 2M en éter dietílico proporcionó el compuesto del título (78 mg, 61%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,53-8,43 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 2H), 4,23-4,06 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,65-3,43 (m, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H, parcialmente enmascarado por el disolvente), 2,89 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151,3, 151,1, 147,3, 147,0, 136,5, 133,7, 122,4, 58,0, 57,9, 45,7, 45,4, 39,8, 26,1 (una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC t_R = 8,9 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 313 m/z.

Ejemplo 33**Diclorhidrato de N,N-dimetil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)pirazin-2-amina****Etapa A:** N,N-Dimetil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(trimetilestannil)pirazin-2-amina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A del ejemplo 32 y hexametildiestañio según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía Combiflash (40 g de columna ISCO eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó el estannano (577 mg, 72%) como un aceite marrón; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 0,29 (s, 9H).

Etapa B: 2-Cloro-4-(5-(dimetilamino)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-il)nicotinaldehído

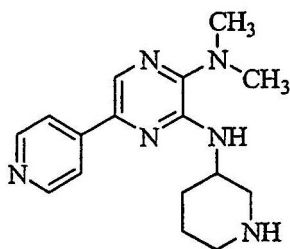
Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 2-cloro-4-yodopiridina-3-carboxaldehído según el procedimiento general 8 y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoniaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) dando el producto acoplado (76 mg, 61%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 10,31 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, J = Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,75-3,74 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,64-2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 2H).

Etapa C: Se disolvió el producto de la Etapa B (76 mg, 0,20 mmol) en etanol (2 ml) y se añadió hidrazida acética (74 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas, se concentró y se añadió hidrazina monohidrato (3 ml) y etanol (1 ml) y se mantuvo a reflujo durante 8 horas. La reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC semipreparativa (eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05%)/agua (TFA al 0,05%); acetonitrilo al 5% (TFA al 0,05%) hasta acetonitrilo al 90% (TFA al 0,05%) durante 40 minutos) proporcionando un aceite amarillo (41 mg). Este aceite se convirtió en la sal clorhidrato con HCl 2N en Et_2O proporcionando el compuesto del título (41 mg, 26%) como un

sólido rojo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,73-8,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,10-8,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,27-4,23 (dd, $J = 16,1, 6,0$ Hz, 1H), 4,00-3,95 (dd, $J = 16,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,85-3,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,75-3,71 (dd, $J = 14,0, 6,2$ Hz, 1H), 3,65-3,62 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 3,55-3,51 (dd, $J = 13,4, 9,4$ Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,24 (m, 1H, enmascarado por el disolvente), 3,18 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,29-2,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 152,3, 151,1, 148,3, 147,1, 143,3, 136,5, 134,7, 132,6, 115,5, 112,3, 57,8, 57,0, 45,8, 45,0, 39,6, 25,3; HPLC $t_R = 9,3$ minutos, 98,5%; EM-EV: (M + H) = 353 m/z.

Ejemplo 34

N,N-(Piperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2,3-diamina



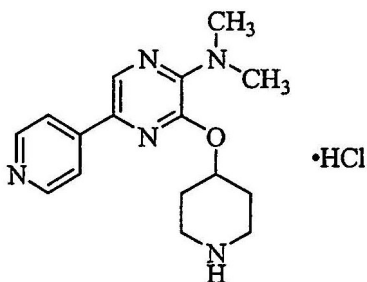
Etapa A: 3-(6-Bromo-3-(dimetilamino)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 30) y 3-amino-1-boc-piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó la diaminopirazina (127 mg, 33%) como un aceite marrón; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,04 (a, 1H), 3,61-3,56 (m, 3H), 3,29 (a, 1H), 2,71 (s, 6H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 1H, enmascarado parcialmente por el pico del disolvente), 1,41 (9H).

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La eliminación del grupo protector se consiguió disolviendo el producto acoplado en metanol (4 ml) y añadiendo HCl 2M en éter dietílico (10 ml) a 0 °C; a continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en capa fina preparativa (placas N° 21521 de Analtech eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:10:1) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 16% a lo largo de 2 etapas) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61-8,60, (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 6,05-6,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,09-3,07 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,80 (s, 5H), 2,59 (s, 3H, parcialmente enmascarado por el pico del disolvente), 1,87 (s, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,50 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,0, 147,8, 145,5, 144,4, 138,2, 125,6, 119,5, 50,6, 46,9, 45,7, 29,6, 24,3 (una señal alifática enmascarada por el disolvente); HPLC $t_R = 8,9$ minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 299 m/z.

Ejemplo 35

Clorhidrato de N,N-dimetil-3-(piperidin-4-iloxi)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina



Etapa A: 4-(6-Bromo-3-(dimetilamino)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 30) y 4-hidroxi-N-Boc-piperidina según el procedimiento general 5 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

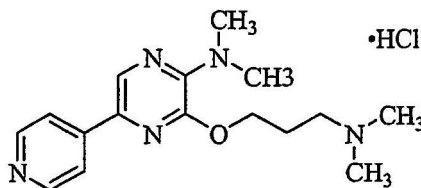
Etapa B: 4-(3-(Dimetilamino)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

- 5 **Etapa C:** Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita en la Etapa C (ejemplo 22) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl utilizando HCl 1 M en éter proporcionando la sal (197 mg, 58% a lo largo de 3 etapas) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,63-8,61 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,63-5,59 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,34 (s, 6H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 152,2, 149,9, 148,5, 145,2, 136,0, 131,6, 121,6, 69,6, 42,8, 41,1, 28,4; HPLC t_{R} = 8,85 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 300 m/z.

Ejemplo 36

- 10 **Clorhidrato de 3-(3-(dimetilamino)propoxi)-N,N-dimetil-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**



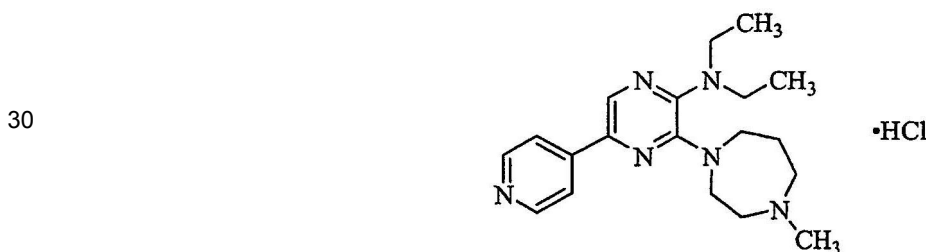
- 15 **Etapa A:** 5-Bromo-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-N,N-dimetilpirazin-2-amina.

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 30) y 3-(N,N-dimetil)-propan-1-ol según el procedimiento general 5 y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

- 20 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título como la base libre. Ésta se convirtió en la sal HCl utilizando HCl 1 M en éter proporcionando la sal (143 mg, 42%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,66-8,64 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,63-4,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,95 (s, 6H), 2,39-2,30 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 154,9, 150,0, 149,4, 142,6, 137,3, 130,4, 122,0, 64,9, 56,6, 43,7, 41,2, 25,4; HPLC t_{R} = 9,02 minutos, 95,6%; EM-EV: (M + H) = 302 m/z.

Ejemplo 37

Clorhidrato de N,N-dietil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-amina



Etapa A: 3,5-Dibromo-N,N-dietilpirazin-2-amina

- 35 Se preparó a partir de 2-amino-3,5-dibromopirazina y yodoetano según el procedimiento general 1. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 50%) proporcionó la aminopirazina sustituida (220 mg, 59%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 3,52-3,45 (q, J = 14,1 Hz, J = 7,0 Hz, 4H), 1,21-1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

- 40 **Etapa B:** 5-Bromo-N,N-dietil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-amina

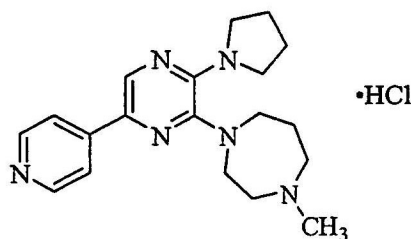
- 45 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) proporcionó la diaminopirazina (144 mg, 59%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,71-3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26-3,19 (q, J = 14,1 Hz, J = 7,1 Hz, 4H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,00-0,95 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Etapa C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 70%) seguida por la conversión a la sal HCl con HCl 2M en éter dietílico proporcionó el compuesto del título (154 mg, 98%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,73-8,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,27-3,33 (m, 12H, parcialmente enmascarado por el disolvente), 2,96 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,14-1,09 (t, J = 6,9 Hz, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 153,4, 149,7, 147,5, 144,64, 135,3, 134,4, 122,6, 57,7, 45,7, 45,3, 44,1, 25,9, 13,2 (dos señales alifáticas enmascaradas por el disolvente); HPLC t_{R} = 10,0 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 341 m/z.

Ejemplo 38

Clorhidrato de 1-metil-4-(6-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan

5



Etapa A: 2-(Pirrolidin-1-il)pirazina

10 Se preparó a partir de cloropirazina y pirrolidina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina como un sólido color bronce (0,92 g, bruto); RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02-8,01 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75-7,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,51-3,47 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 4H); EM-EV: (M + H) = 150 m/z.

Etapa B: 3,5-Dibromo-2-(pirrolidin-1-il)pirazina

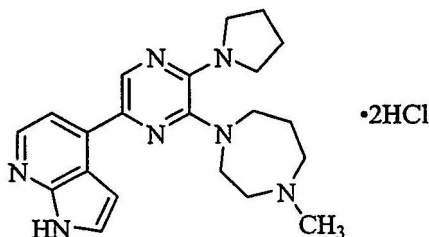
15 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y N-bromosuccinimida según el procedimiento general 3 proporcionando la dibromopirazina (0,46 g, 30%) como un sólido color bronce; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 1,98-1,94 (m, 4H); EM-EV: (M + H) = 306 m/z.

Etapa C: 1-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-4-metil-1,4-diazepan. Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina (0,20 ml, 1,5 mmol) según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) proporcionando la diaminopirazina (400 mg, cuantitativo) como un aceite marrón.

20 **Etapa D:** Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl utilizando HCl 2M en éter proporcionando la sal (215 mg, 76%) como un sólido rojo anaranjado; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,60 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,25-8,24 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,63-3,44 (m, 10H), 2,96 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 151,2, 150,4, 146,9, 146,5, 135,6, 134,3, 121,6, 57,8, 57,6, 50,3, 50,2, 46,4, 45,2, 26,3, 25,7; HPLC t_{R} = 6,84 minutos, 95,2%; EM-EV: (M + H) = 339 m/z.

Ejemplo 39

30 **Diclorhidrato de 4-(6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**



35

Etapa A: 1-Metil-4-(3-(pirrolidin-1-il)-6-(trimetilestanil)pirazin-2-il)-1,4-diazepan

Se preparó a partir del producto de la Etapa C (ejemplo 38) y hexametildiestañó según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y

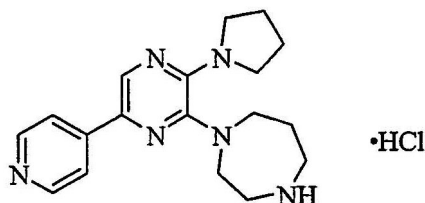
mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el estannano de arilo (180 mg, 33%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74-7,73 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,97-3,95 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,33-3,26 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,31 (s a, 2H), 1,93-1,89 (m, 4H), 0,28 (s, 9H).

- 5 **Etapa B:** Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 4-bromoazaindol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) seguida por la purificación por medio de HPLC semipreparativa (eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05%)/agua (TFA al 0,05%); acetonitrilo al 5% (TFA al 0,05%) hasta acetonitrilo al 90% (TFA al 0,05%) durante 10 40 minutos) proporcionó un aceite naranja (26 mg). Este aceite se convirtió a la sal bis clorhidrato con HCl 2N en éter proporcionando el compuesto del título (26 mg, 13%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,05-8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,71-7,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,09-4,05 (dd, J = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 3,87-3,83 (dd, J = 16,1, 8,3 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 8H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 15 149,8, 147,1, 147,0, 141,3, 137,8, 134,9, 133,9, 130,0, 122,3, 113,2, 105,2, 57,7, 57,4, 50,7, 50,2, 46,6,45,1,26,3,25,4; HPLC t_{R} = 10,8 minutos, 95,6%; EM-EV: (M + H) = 378 m/z.

Ejemplo 40

Clorhidrato de 1-(6-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan

20



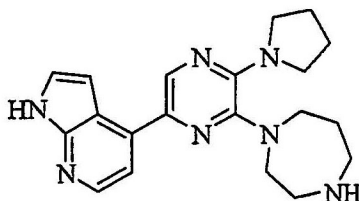
Etapa A: 4-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 38) y 1-boc-homopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2) proporcionando la diaminopirazina (1,78 g, cuantitativo) como un aceite oscuro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,68-7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 4H), 1,91-1,90 (m, 4H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,46-1,45 (d, J = 3,5 Hz, 9H); EM-EV: (M + H) = 426, 428 m/z.

Etapa B: 4-(6-(Piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 1). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta 95%, a continuación al 90% y finalmente cloruro de metileno al 85%) proporcionó el producto acoplado (200 mg, 75%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,62-8,61 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 3,64-3,53 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 5H), 3,35-3,32 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 6H), 1,44-1,43 (d, J = 3,9 Hz, 9H). 35

- 40 **Etapa C:** Se disolvió el producto de la Etapa B (150 mg, 0,354 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (10 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 3 horas, tras dicho tiempo se había formado un precipitado amarillo. La mezcla se concentró, se disolvió en hidróxido de amonio al 10% en disolución de metanol (5 ml) y se volvió a concentrar. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 4 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta el 90%, a continuación cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (81 mg, 63%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54-8,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,51-3,50 (m, 6H), 3,38-3,36 (m, 2H), 2,15-2,14 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 4H); RMN de ^{13}C 45 (75 MHz, CD_3OD) δ 149,0, 148,6, 146,2, 145,6, 135,1, 132,5, 119,8, 49,1, 47,1, 46,4, 45,8, 25,9, 25,0 (una señal de carbono alifático enmascarada por el disolvente); HPLC t_{R} = 9,64 minutos, 100%; EM-EV: (M + H) = 325 m/z.

Ejemplo 41**4-(6-(1,4-Diazepan-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5

Etapa A: 4-(3-(Pirrolidin-1-il)-6-(trimetilestanil)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 40) y hexametildiestañio según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 80%) proporcionó el estannano de arilo (190 mg, 79%) como un aceite espeso que solidificó tras dejarlo en reposo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,63 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,36-3,22 (m, 6H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, J = 4,1 Hz, 9H), 0,36-0,18 (t, J = 26,8 Hz, 9H).

10

Etapa B: 4-(3-(Pirrolidin-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 4-bromoazaindol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 0%) proporcionó el producto acoplado (86 mg, 50%) como un sólido espumoso amarillo que contenía algo de PPh_3 residual: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,35-8,34 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,56-3,46 (m, 7H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 6H), 1,45-1,44 (d, J = 4,6 Hz, 9H).

15

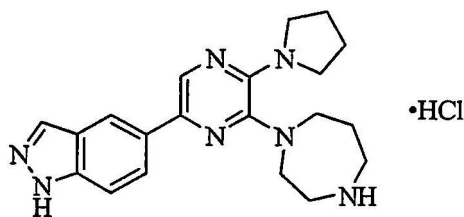
Etapa C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 40). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 4 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta el 90%, a continuación cloruro de metileno al 85%) proporcionó el compuesto del título (48 mg, 72%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35-8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06-7,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 4H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,91-1,86 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149,6, 147,1, 146,7, 143,2, 138,2, 138,0, 132,4, 124,8, 116,9, 113,3, 101,8, 52,9, 49,4, 49,3, 48,4, 48,2, 31,0, 25,1 (una señal de carbono alifático enmascarada por el disolvente); HPLC t_{R} = 10,7 minutos, 100%; EM-EV: (M + H) = 364 m/z.

20

25

Ejemplo 42**Clorhidrato de 5-(6-(1,4-diazepan-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1H-indazol**

30



35

Etapa A: 4-(6-(1H-Indazol-5-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 41) y 5-bromoindazol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 0%) proporcionó el producto acoplado (105 mg, 46%) como un sólido espumoso amarillo que contenía algo de PPh_3 residual. Éste se utilizó a continuación sin caracterización.

40

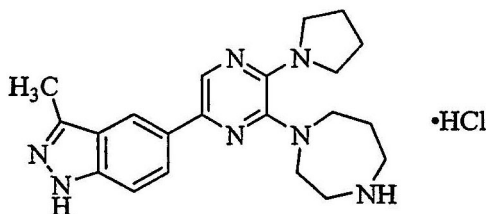
Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 40). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 4 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta el 90%, a continuación cloruro de metileno al 85%) proporcionó la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (73 mg, 81%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01-7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,97-3,96 (m, 2H), 3,81-3,80 (m, 4H), 3,72-3,71 (m, 2H), 3,62-3,61 (m, 2H), 3,45-3,44 (m, 2H), 2,24-2,23 (m, 2H), 2,14-2,13 (m, 4H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 151,1, 142,6, 140,2, 129,6, 126,8, 120,2, 118,0, 112,6, 52,7, 47,3, 47,1, 26,8,

45

26,7 (ausencia de tres señales aromáticas debido al solapamiento; dos señales alifáticas enmascaradas por el disolvente); HPLC t_R = 11,69 minutos, 98,4%; EM-EV: (M + H) = 364 m/z.

Ejemplo 43

Clorhidrato de 5-(6-(1,4-diazepan-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-3-metil-1H-indazol



10 **Etapa A:** 1-(5-Bromo-2-fluorofenil)etanol

Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 3 M, 18 ml, 54,2 mmol) a una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (10,0 g, 49,3 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C durante 30 minutos. Se dejó calentar la disolución resultante hasta temperatura ambiente durante 14 horas, hasta que el análisis de CCF no mostró material de partida restante y la presencia de dos productos nuevos. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo, se retiró la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. A continuación, ésta se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 120 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 50%). La segunda fracción se recogió como el producto, proporcionando el alcohol (5,8 g, 53%) como un aceite; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,63 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,36-7,33 (ddd, J = 8,7, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,93-6,89 (dd, J = 9,9, 8,7 Hz, 1H), 5,17-5,16 (m, 1H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,51-1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

20 **Etapa B:** 1-(5-Bromo-2-fluorofenil)etanona

Se disolvió trióxido de cromo (2,6 g, 26,0 mmol) en agua (3,7 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,2 ml) durante 5 minutos y se diluyó la disolución con agua (7,4 ml). A continuación, la mezcla se añadió gota a gota a una disolución del producto de la Etapa A (5,7 g, 26,0 mmol) en acetona (17 ml) a 0-20 °C durante 30 minutos. La disolución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación se repartió entre éter (300 ml) y agua (300 ml) y se retiró fase orgánica. La fase acuosa se lavó con éter (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se concentró, proporcionando la cetona (5,2 g, 92%) como un líquido oscuro: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01-7,98 (dd, J = 6,2, 2,3 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,08-7,02 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,65-2,63 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

30 **Etapa C:** 5-Bromo-3-metil-1H-indazol

Se calentó a reflujo hidrazina (20 ml) y el producto de la Etapa B (5,1 g, 24,0 mmol) y se mantuvieron durante 24 horas. A continuación la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (250 ml). Se formó un precipitado; éste se aisló por filtración, lavando con agua, y a continuación se disolvieron los sólidos en acetato de etilo. La mezcla orgánica se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se concentró, proporcionando el indazol (3,54 g, 71%) como un sólido beis; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s a, 1H), 7,83-7,82 (dd, J = 1,7, 0,4 Hz, 1H), 7,47-7,44 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); EM-EV: (M + H) = 211, 213 m/z.

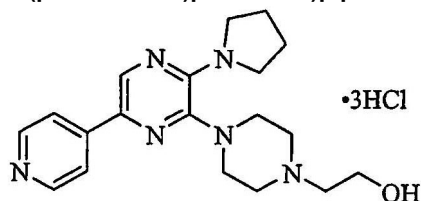
35 **Etapa D:** 4-(6-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 41) y el producto de la Etapa C según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 25%) proporcionó el producto acoplado (109 mg, 47%) como un sólido espumoso amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s a, 1H), 8,18-8,16 (m, 2H), 8,00-7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 6H), 1,46-1,44 (d, J = 5,3 Hz, 9H).

45 **Etapa E:** Se preparó a partir del producto de la Etapa D de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 40). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 4 g, eluyendo con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/hidróxido de amonio 10:1; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta el 90% a continuación cloruro de metileno al 80%) proporcionó la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl (HCl 2N en éter, 1 equivalente) proporcionando la sal (94 mg, 99%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,97-3,96 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,13-2,12 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,8, 144,3, 142,5, 142,4, 139,4, 129,8, 128,3, 123,2, 119,3, 118,0, 112,5, 52,2, 46,8, 46,6, 26,4, 26,3, 11,2 (dos señales alifáticas enmascaradas por el disolvente); HPLC t_R = 12,0 minutos, 98,1%; EM-EV: (M + H) = 378 m/z.

Ejemplo 44**Triclorhidrato de 2-(4-(6-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol**

5

**Etapa A:** 2-(4-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etanol

10

Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 38) y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionando la diaminopirazina (186 mg, 72%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H), 3,66-3,63 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,42-3,38 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,23 (a, 4H), 2,66-2,59 (m, 6H), 1,94-1,89 (m, 4H).

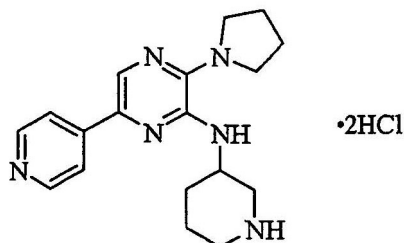
15

Etapa B: Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno e hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) seguido por CCF preparativa (eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:10:1) proporcionó la base libre del compuesto del título. La conversión a la sal tris-HCl con HCl 2M en éter dietílico seguida por la trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó la sal (141 mg, 59%) como un sólido naranja amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (a, 2H), 8,67-8,62 (m, 3H), 3,97 (a, 4H), 3,86-3,77 (m, 6H), 3,41-3,31 (m, 6H), 2,09 (a, 4H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 154,9, 148,4, 148,1, 142,9, 133,5, 132,0, 123,2, 60,2, 56,9, 52,9, 52,2, 47,4, 23,7; HPLC t_{R} = 9,1min, >99%; EM-EV: (M + H) = 355m/z.

20

Ejemplo 45**Diclorhidrato de N-(piperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-amina**

25



30

Etapa A: 3-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35

Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 38) y 3-amino-N-Boc-piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2) y el producto se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 40% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionando la diaminopirazina (168 mg, 24%) como un aceite transparente; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 4,12-4,06 (s a, 1H), 3,67-3,56 (s a, 2H), 3,47-3,21 (m a, 7H), 1,93-1,83 (m, 5H), 1,41-1,29 (m, 11H).

Etapa B: 3-(6-(Piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y el producto se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 90% hasta hexanos al 10% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionando el producto acoplado (95 mg, 57%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,49-8,48 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s a, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 5H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 6H).

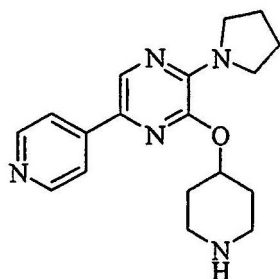
45

Etapa C: El producto de la Etapa B (95 mg, 0,24 mmol) se agitó en TFA (2 ml) durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre cloruro de metileno y disolución saturada de carbonato de sodio. Se retiró la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un aceite amarillo. Este aceite se trató con HCl 2N en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 76%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,79-8,77 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,70-8,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 4H), 3,71-3,67 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 2H), 2,23-2,20 (m,

1H), 2,14-2,04 (m, 6H), 1,95-1,90 (m, 1H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 154,4, 146,2, 144,5, 142,5, 133,0, 124,0, 123,2, 52,7, 47,2, 47,0, 45,0, 28,8, 26,5, 22,2; HPLC t_{R} = 9,3 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 325 m/z.

Ejemplo 46

3-(Piperidin-4-iloxi)-5-(piridin-4-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirazina



Etapa A: 4-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 38) y 4-hidroxi-N-Boc-piperidina según el procedimiento general 5 y el producto purificado por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 40 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 30% durante 40 minutos a 40 ml/min) proporcionando la alcoxipirazina (1,10 g, 52%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 5,26-5,23 (qui, J = 3,6 Hz, 1H), 3,65-3,63 (m, 5H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

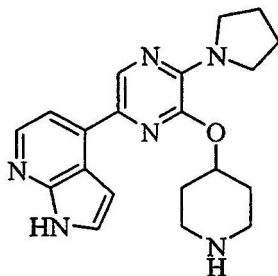
Etapa B: 4-(6-(Piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y el producto purificado por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 20% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionando el producto acoplado (103 mg, 51%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,48-8,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,90-7,88 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 2H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,81-3,78 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66-3,64 (m a, 2H), 3,53-3,52 (m a, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 45) proporcionando el compuesto del título (62 mg, 79%) como un sólido blanco; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,48-8,47 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,88-7,86 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 5,39-5,34 (m, 1H), 3,81-3,78 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,86-1,79 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,3, 148,5, 147,2, 147,1, 132,6, 132,4, 120,3, 72,9, 50,7, 44,3, 32,2, 26,4; HPLC t_{R} = 9,5 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 326 m/z.

Ejemplo 47

4-(6-(Piperidin-4-iloxi)-5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



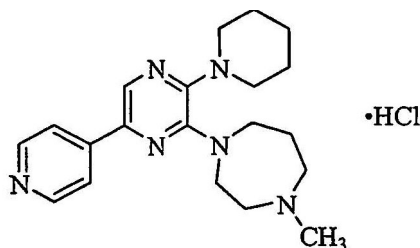
Etapa A: 4-(3-(Pirrolidin-1-il)-6-(trimetilestanil)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A (ejemplo 46) y hexametildiestaño según el procedimiento general 7. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 60% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el estannano de arilo (285 mg, 79%) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,68-3,65 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 6H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,31-0,19 (s, 9H).

Etapla B: 4-(3-(Pirrolidin-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)pirazin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y 4-bromoazaindol según el procedimiento general 8. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con hexanos y acetato de etilo; gradiente hexanos al 100% hasta hexanos al 0% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el producto acoplado (118 mg, 45%) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98-6,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,84-3,81 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapla C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita para la Etapa C (ejemplo 45). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y mezcla de metanol/amoníaco (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80% durante 30 minutos a 25 ml/min) proporcionó el compuesto del título (50 mg, 55%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (s a, 1H), 8,39-8,38 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,33-8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,03-7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,84-3,81 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,87-1,81 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 149,7, 147,0, 145,2, 143,1, 138,0, 134,0, 133,3, 124,7, 116,5, 112,6, 101,6, 71,4, 49,4, 43,9, 31,9, 25,5; HPLC t_R = 9,5 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 365 m/z.

Ejemplo 48**Clorhidrato de 1-metil-4-(3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)-1,4-diazepan****Etapla A:** 2-(Piperidin-1-il)pirazina

Se preparó a partir de cloropirazina y piperidina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (1,74 g, bruto) como un sólido color bronce; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13-8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,03-8,02 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 1,67-1,63 (m, 6H); EM-EV: (M + H) = 164 m/z.

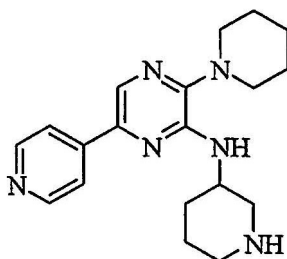
Etapla B: 3, 5-Dibromo-2-(piperidin-1-il)pirazina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y N-bromosuccinimida según el procedimiento general 3 proporcionando la dibromopirazina (1,0 g, 31%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 3,36-3,34 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,67-1,62 (m, 2H); EM-EV: (M + H) = 320 m/z.

Etapla C: 1-(6-Bromo-3-(piperidin-1-il)pirazin-2-il)-4-metil-1,4-diazepan

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la diaminopirazina (0,23 g, 65%) como un aceite viscoso amarillo verdoso; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 3,88-3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75-3,71 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,55-2,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,67-1,66 (m, 6H); EM-EV: (M + H) = 354 m/z.

Etapla D: Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl utilizando HCl 1M en éter proporcionando la sal (56 mg, 21%) como un sólido rojo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,62-8,61 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,24-8,218 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,77-3,32 (m, 10H), 2,93 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 150,2, 149,6, 148,1, 147,3, 137,6, 132,7, 122,1, 57,9, 57,6, 50,0, 49,5, 45,5, 45,2, 26,9, 26,1, 25,7; HPLC t_R = 10,35 minutos, 96,5%; EM-EV: (M + H) = 353 m/z.

Ejemplo 49**3-(Piperidin-1-il)-N-(piperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-amina****Etapa A: 6-Bromo-3-(piperidin-1-il)-N-(piperidin-3-il)pirazin-2-amina**

10 Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 48) y 3-amino-1-Boc-piperidina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). El producto bruto se obtuvo como un jarabe marrón (0,54 g) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

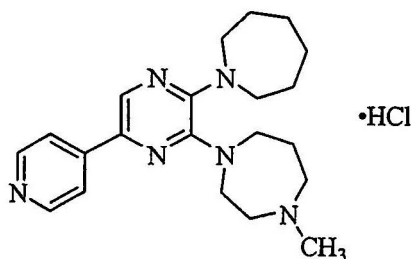
Etapa B: 3-(3-(Piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). El producto bruto se obtuvo como un aceite amarillo parduzco (0,18 g, 41 %) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20 **Etapa C:** Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita en la Etapa C (ejemplo 22) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando el compuesto del título (41 mg, 29%) como un sólido amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55-8,54 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,03-8,01 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,64-4,56 (s a, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,34-3,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,14-3,12 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,97-2,95 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,59-2,54 (dd, J = 11,6, 9,3 Hz, 1H), 2,11-2,09 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 5H), 1,71-1,57 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 150,4, 149,7, 148,2, 147,5, 140,9, 127,6, 121,7, 51,8, 50,9, 48,9, 46,9, 31,8, 26,9, 26,1, 25,6; HPLC t_R = 11,12 minutos, 96,7%; EM-EV: (M + H) = 339 m/z.

Ejemplo 50**Clorhidrato de 1-(3-(azepan-1-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metil-1,4-diazepan**

30

**Etapa A: 1-(Pirazin-2-il)azepan**

35 Se preparó a partir de clorpirazina y hexametenimina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (1,74 g, bruto) como un aceite color bronce; EM-EV: (M + H) = 178 m/z.

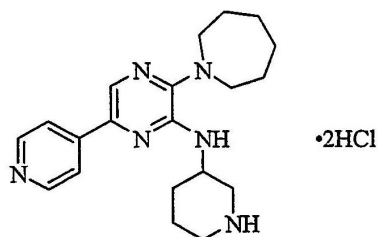
Etapa B: 1-(3, 5-Dibromopirazin-2-il)azepan

40 Se preparó a partir del producto de la Etapa A y N-bromosuccinimida según el procedimiento general 3 proporcionando la dibromopirazina (0,78 g, 42%) como un sólido color bronce. Éste se utilizó a continuación sin caracterización.

Etapas C: 1-(3-(Azepan-1-il)-6-bromopirazin-2-il)-4-metil-1,4-diazepan

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 1) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la diaminopirazina (0,20 g, 54%) como un aceite viscoso amarillo parduzco; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 3,67-3,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,58-3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,43 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,55-1,51 (m, 4H); EM-EV: (M + H) = 368 m/z.

Etapas D: Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la base libre del compuesto del título. Ésta se convirtió en la sal HCl utilizando HCl 1M en éter proporcionando la sal (110 mg, 50%) como un sólido rojo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,69-8,64 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,56-8,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 5H), 3,72-3,58 (m, 4H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 4H), 1,50-1,59 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 155,6, 150,5, 145,4, 142,2, 136,6, 132,1, 122,4, 57,8, 57,4, 51,5, 49,9, 46,0, 45,2, 29,4, 27,7, 25,6; HPLC t_R = 10,91 minutos, 95,7%; EM-EV: (M + H) = 367 m/z.

Ejemplo 51**Diclorhidrato de 3-(3-(azepan-1-il)-N-(piperidin-3-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-amina**

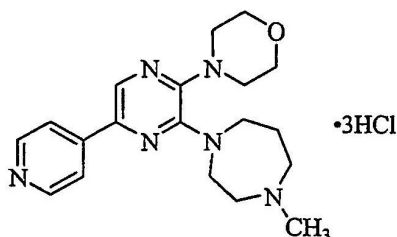
Etapas A: 3-(3-(Azepan-1-il)-6-bromopirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se preparó a partir del producto de la Etapa B (ejemplo 50) y 3-amino-1-Boc-piperidina según el procedimiento general 4. El producto bruto se obtuvo como un aceite viscoso color bronce (175 mg) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas B: 3-(3-(Azepan-1-il)-6-(piridin-4-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). El producto bruto se obtuvo como un aceite viscoso marrón (124 mg) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas C: Se preparó a partir del producto de la Etapa B de manera similar a la descrita en la Etapa C (ejemplo 22) y se purificó por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol/hidróxido de amonio concentrado (10:1); gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 90%) proporcionando la base libre. Ésta se convirtió en la sal bis-HCl utilizando HCl 1 M en éter proporcionando el compuesto del título (43 mg, 37%) como un sólido rojo; RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70-8,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,65-8,63 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 5H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,06-3,01 (td, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 5H), 1,64-1,63 (m, 4H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 155,5, 149,6, 145,3, 142,2, 133,2, 130,7, 123,0, 52,1, 47,8, 46,9, 45,1, 29,4, 29,3, 28,4, 22,6; HPLC t_R = 11,50 minutos, 97,4%; EM-EV: (M + H) = 353 m/z.

Ejemplo 52**Triclorhidrato de 4-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(piridin-4-il)pirazin-2-il)morfolina**

Etapa A: 4-(Pirazin-2-il)morfolina

Se preparó a partir de 2-cloropirazina y morfolina según el procedimiento general 2 proporcionando la aminopirazina (953 mg, 100%) como un sólido marrón, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14-8,13 (m, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 3,85-3,82 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,58-3,55 (t, J = 4,9 Hz, 4H).

5 **Etapa B:** 4-(3,5-Dibromopirazin-2-il)morfolina

Se preparó a partir del producto de la Etapa A y N-bromosuccinimida según el procedimiento general 3. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se vertió en agua helada (50 g) y se agitó durante 1 hora, se neutralizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 40 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) proporcionó la dibromopirazina (531 mg, 28%) como un aceite amarillo verdoso, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 3,87-3,84 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,44-3,42 (t, J = 4,7 Hz, 4H).

Etapa C: 4-(5-Bromo-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-il)morfolina

Se preparó a partir del producto de la Etapa B y 1-metilhomopiperazina según el procedimiento general 4 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columna ISCO 12 g, eluyendo con cloruro de metileno y metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 85%) proporcionó la diaminopirazina (144 mg, 59%) como un aceite amarillo; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 6H), 3,71-3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H).

20 **Etapa D:** Se preparó a partir del producto de la Etapa C y ácido 4-piridilborónico según el procedimiento general 6 (procedimiento 2). La purificación por medio de cromatografía en columna (columnas ISCO 40 g/12 g, eluyendo con cloruro de metileno e hidróxido de amonio al 10% en metanol; gradiente de cloruro de metileno al 100% hasta cloruro de metileno al 80%) seguida por la conversión a la sal tris-HCl con HCl 2M en éter dietílico y la trituración con cloruro de metileno/hexanos proporcionó el compuesto del título (28 mg, 49%) como un sólido naranja; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,79-8,76 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 9H), 3,55-3,47 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,26-2,25 (m, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 155,3, 150,5, 147,6, 143,2, 137,7, 134,9, 123,6, 67,9, 57,9, 57,7, 57,6, 45,6, 45,4, 26,0 (una señal de carbono alifático enmascarada por el disolvente); HPLC t_R = 13,4 minutos, >99%; EM-EV: (M + H) = 355m/z.

Modos de administración:

30 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden incorporar en varios tipos de formulaciones oftálmicas para administración. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar directamente al ojo (por ejemplo: por medio de gotas o pomadas tópicas oculares, dispositivos de liberación lenta, tales como esponjas farmacéuticas de administración de fármacos implantadas en el cul-de-sac o implantadas junto a la esclerótica o dentro del ojo; inyección periocular, conjuntival, subcapsular (cápsula de Tenon), intracameral, intravítrea o intracanalicular) o por

35 vía sistémica (por ejemplo: por medio de inyecciones orales, intravenosas, subcutáneas o intramusculares; por administración parenteral, dérmica o nasal) usando técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica. También está contemplada la formulación de los agentes de la invención en insertos intraoculares o dispositivos implantables.

Los compuestos de Fórmula (I) se incorporan de preferencia en formulaciones oftálmicas tópicas para administración en el ojo. Los compuestos se pueden combinar con conservantes, tensioactivos, potenciadores de viscosidad, potenciadores de penetración, tampones, cloruro de sodio y agua, oftalmológicamente aceptables, para formar una suspensión o disolución oftálmica acuosa estéril. Las formulaciones de disolución oftálmica se pueden preparar disolviendo un compuesto en un tampón acuoso isotónico fisiológicamente aceptable. Además, la disolución oftálmica puede incluir un tensioactivo oftalmológicamente aceptable para ayudar a disolver el compuesto. Asimismo, la disolución oftálmica puede contener un agente para aumentar la viscosidad, tal como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o similares, para mejorar la retención de la formulación en el saco conjuntival. También se pueden utilizar agentes de gelificación, incluyendo, aunque no limitados a, gelano y goma de xantano. Con el fin de preparar formulaciones estériles de pomada oftálmica, el ingrediente activo se combina con un conservante en un vehículo apropiado, tal como aceite mineral, lanolina líquida o vaselina blanca. Las formulaciones oftálmicas en gel estériles se pueden preparar suspendiendo el ingrediente activo en una base hidrófila preparada a partir de la combinación de, por ejemplo, carbopol-974 o similar, de acuerdo con las formulaciones publicadas para preparaciones oftálmicas análogas; se pueden incorporar conservantes y agentes de tonicidad.

Los compuestos de Fórmula (I) se formulan de preferencia en forma de suspensiones o disoluciones oftálmicas tópicas, con un pH de aproximadamente 4 a 8. Los compuestos se encuentran en la composición en cantidades suficientes para disminuir la PIO en pacientes que presentan PIO elevada y/o para mantener los niveles normales de PIO en pacientes con glaucoma. En el presente documento se hace referencia a tales cantidades como "una cantidad eficaz para controlar la PIO", o más simplemente "una cantidad eficaz". Los compuestos normalmente se encontrarán en estas formulaciones en una cantidad del 0,01 al 5 por ciento en peso/volumen ("% p/v"), pero de

preferencia en una cantidad del 0,25 al 2 % p/v. Por lo tanto, para la presentación tópica se administrarán de 1 a 2 gotas de estas formulaciones en la superficie del ojo de 1 a 4 veces por día, según el criterio de un médico especialista.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros agentes de tratamiento del glaucoma, tales como, pero no limitados a, β -bloqueadores, análogos de prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas α_2 , mióticos y neuroprotectores.

- 10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas formas de realización de la invención, pero no debe interpretarse que impliquen ninguna limitación a las reivindicaciones. La frase "Compuesto de Fórmula (I)" en los Ejemplos 1-5 significa que la formulación descrita en el Ejemplo respectivo se cree que es adecuada para cualquier compuesto según la Fórmula (I).

Ejemplo de composición 1

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Compuesto de Fórmula (I)	0,01 – 2%
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5%
Fosfato dibásico de sodio (anhidro)	0,2%
Cloruro de sodio	0,5%
EDTA disódico (edetato disódico)	0,01%
Polisorbato 80	0,05%
Cloruro de benzalkonio	0,01%
Hidróxido de sodio / ácido clorhídrico	Para ajustar el pH a 7,3 - 7,4
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

Ejemplo de composición 2

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Compuesto de Fórmula (I)	0,01 – 2%
Metilcelulosa	4,0%
Fosfato dibásico de sodio (anhidro)	0,2%
Cloruro de sodio	0,5%
EDTA disódico (edetato disódico)	0,01%
Polisorbato 80	0,05%
Cloruro de benzalkonio	0,01%
Hidróxido de sodio / ácido clorhídrico	Para ajustar el pH a 7,3 - 7,4
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

15 Ejemplo de composición 3

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Compuesto de Fórmula (I)	0,01 – 2%
Goma guar	0,4 – 6,0%
Fosfato de sodio dibásico (anhidro)	0,2%
Cloruro de sodio	0,5%
EDTA disódico (edetato disódico)	0,01%
Polisorbato 80	0,05%
Cloruro de benzalkonio	0,01%
Hidróxido de sodio / ácido clorhídrico	Para ajustar el pH a 7,3 - 7,4
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

Ejemplo de composición 4

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Compuesto de Fórmula (I)	0,01 – 2%
Vaselina blanca, aceite mineral y lanolina	Consistencia de pomada
Fosfato de sodio dibásico (anhidro)	0,2%
Cloruro de sodio	0,5%
EDTA disódico (edetato disódico)	0,01%
Polisorbato 80	0,05%
Cloruro de benzalkonio	0,01%
Hidróxido de sodio/ácido clorhídrico	Para ajustar el pH a 7,3 - 7,4

Datos de inhibición de ROCK-II:

5 Se evaluó la capacidad de ciertos compuestos de Fórmula (I) para inhibir la rho cinasa por medio de ensayos in vitro. Se utilizó Rho cinasa humana recombinante (ROK α /ROCK -II, (aa 11-552), activa humana, número de catálogo 14-451, Upstate Biotechnology Co., Lake Placid, NY), cóctel de MgCl₂/ATP y sustrato de la enzima (Upstate).

10 Los ensayos de polarización de la fluorescencia se realizaron utilizando un instrumento analizador robotizado Biomek 2000 (Beckman Instruments, Palo Alto, CA) en un formato de placas de 96 pocillos. Los ensayos se llevaron a cabo utilizando el kit IMAP ROCK II (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) de la manera que se explica a continuación. Las concentraciones utilizadas de sustrato y ATP fueron de 200 nM y 10 μ M, respectivamente, mientras que la concentración de la enzima fue de $3,96 \times 10^{-3}$ unidades por pocillo. El sustrato, la enzima y las diluciones de ATP se generaron con el tampón de reacción proporcionado por el proveedor. Los compuestos de prueba se diluyeron en DMSO-etanol 10:10 (vol/vol). Para los ensayos reales, se añadieron los diversos componentes en placas de 96 pocillos, transparentes, de fondo negro (Costar, Corning, NY) en un volumen final de 20 μ l por pocillo. Después de la reacción enzimática (60 minutos a 23 °C), se añadieron 60 μ l de la disolución de unión (kit IMAP, proporcionado por el vendedor) por pocillo y se incubó durante otros 30 minutos en la oscuridad a 23 °C. A continuación, se midió la polarización de la fluorescencia de la mezcla de reacción en el instrumento Analyst™ HT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

20 Los datos generados se analizaron mediante un programa de computación que utiliza un procedimiento no lineal e iterativo, ajustado a ecuación sigmoideal adquirido de IDBS (Emeryville, CA) y como se describió previamente (Sharif y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 286: 1094-1102, 1998; Sharif y col., J. Pharmacol. Expt. Ther. 293: 321-328, 2000; Sharif y col., J. Ocular Pharmacol. Ther. 18: 141-162, 2002a; Sharif y col., J. Pharmacol. Pharmacol. 54: 539-547, 2002b) para generar las constantes de inhibición de los compuestos de prueba. La siguiente TABLA 3 muestra las constantes de inhibición de los compuestos de ejemplo mencionados anteriormente bajo el título "SÍNTESIS". Las constantes de inhibición de la siguiente TABLA 3 son CI₅₀ o Ki (la concentración del compuesto que inhibe la actividad enzimática en un 50% del máximo) (Sharif y col., Ibid.).

25 Tabla 3. Constantes de inhibición enzimática (CI₅₀) obtenidas para los compuestos contra la enzima ROCK-II recombinante humana

EJEMPLO	CI ₅₀ (nM)	EJEMPLO	CI ₅₀ (nM)
1	3,0	27	5,2
2	58	28	3,0
3	2,8	29	45
4	0,53	30	0,30
5	25	31	0,053
6	>100	32	1,7
7	0,95	33	0,54
8	53	34	3,1
9	22	35	0,94
10	59	36	11
11	17	37	6,7
12	6,9	38	0,33
13	6,4	39	0,16
14	3,5	40	0,33
15	5,5	41	0,021
16	0,82	42	0,033

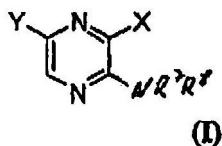
ES 2 368 338 T3

EJEMPLO	CI₅₀ (nM)	EJEMPLO	CI₅₀ (nM)
17	0,21	43	0,11
18	9,6	44	0,078
19	0,064	45	0,25
20	5,6	46	0,084
21	4,2	47	0,054
22	1,1	48	0,56
23	0,68	49	0,30
24	1,7	50	0,02
25	2,4	51	0,19
26	2,1	52	6,3

REIVINDICACIONES

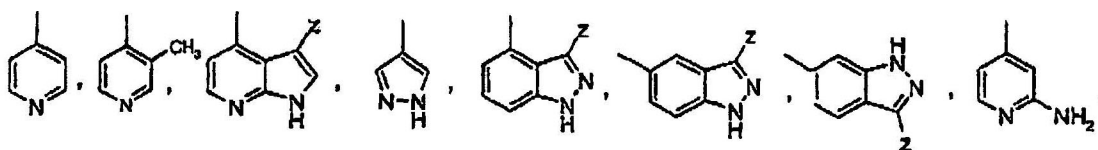
1. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del glaucoma y/o para controlar la presión intraocular, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto (I) de la siguiente fórmula:

5

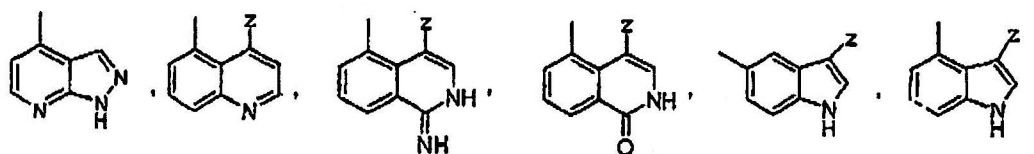


en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:

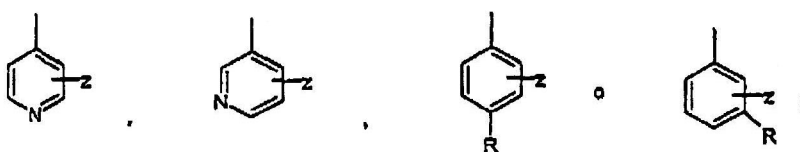
10



15



20



en la que:

X = OR¹, NR²R³;

z = H, OR⁶, halógeno, CF₃, o alquilo C₁-C₄;

R es OH, OR⁴, o S(O)_nR⁶;

25 n es 0, 1 o 2;

R¹, R², R³ independientemente = H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

alquilo C₃-C₈ cíclico opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, y heterociclilo;

R² y R³ juntos pueden formar un anillo heterocíclico;

30 R⁴, R⁵ independientemente = H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por OH, OR⁶, arilo, heterociclilo, o heteroarilo;

R⁶ = alquilo C₁-C₆, arilo, o CF₃;

R⁷, R⁸ independientemente = H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, alquilo C₃-C₈ cíclico opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, y heterociclilo; y

35 R⁷ y R⁸ juntos pueden formar un anillo heterocíclico; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

2. La composición de la reivindicación 1, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I).

3. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

conservantes, tensioactivos, potenciadores de viscosidad, potenciadores de penetración, agentes de gelificación, bases hidrófobas, vehículos, tampones, cloruro de sodio y agua, oftalmológicamente aceptables.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende una pluralidad de agentes para el tratamiento del glaucoma.

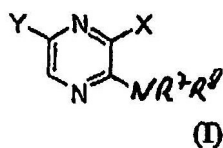
5 5. La composición de la reivindicación 4, en la que al menos un agente para el tratamiento del glaucoma se selecciona del grupo que consiste en:

β -bloqueadores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas α_2 , mióticos y neuroprotectores.

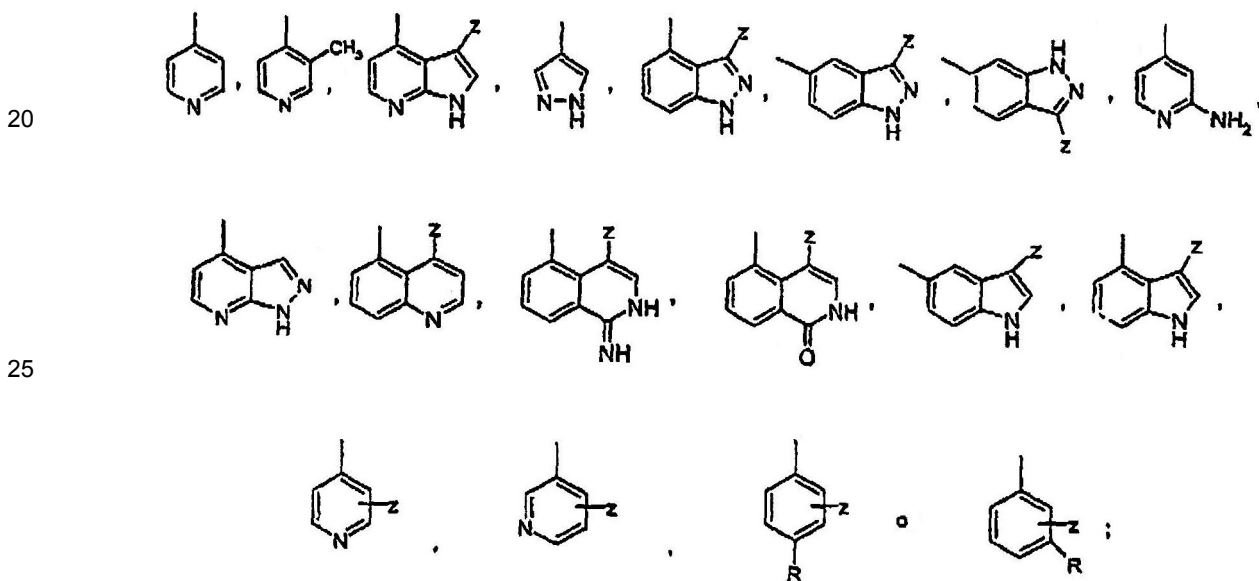
6. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende desde aproximadamente 0,01 por ciento en peso/volumen hasta aproximadamente 5 por ciento en peso/volumen de dicho compuesto.

10 7. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende desde aproximadamente 0,25 por ciento en peso/volumen hasta aproximadamente 2 por ciento en peso/volumen de dicho compuesto.

8. Uso de un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:



30 en la que:

$X = OR^1, NR^2R^3$;

$z = H, OR^6, \text{halógeno}, CF_3, \text{ o alquilo } C_1-C_4$;

R es $OH, OR^4, \text{ o } S(O)_nR^6$;

n es 0, 1 o 2;

35 R^1, R^2, R^3 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por NR^4R^5, OH, OR^6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo, alquilo C_3-8 cíclico opcionalmente sustituido por NR^4R^5, OH, OR^6 , arilo, heterociclilo, o heteroarilo, y heterociclilo;

R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo heterocíclico;

40 R^4, R^5 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH, OR^6 , arilo, heterociclilo, o heteroarilo;

R⁶ = alquilo C₁-C₆, arilo, o CF₃;

R⁷, R⁸ independientemente = H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, alquilo C₃-C₈ cíclico opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, y heterociclilo; y

R⁷ y R⁸ juntos pueden formar un anillo heterocíclico; y

5 un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo,

para la fabricación de una composición farmacéutica oftálmica para el tratamiento del glaucoma y/o para controlar la presión intraocular.

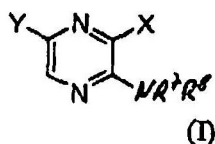
9. El uso de la reivindicación 8, en el que la composición está adaptada para la aplicación de 1 a 2 gotas de una composición que comprende desde aproximadamente 0,01 por ciento en peso/volumen hasta aproximadamente 5 por ciento en peso/volumen del compuesto (I) de 1 a 4 veces al día al ojo afectado de un ser humano u otro mamífero.

10. La composición de la reivindicación 8, en la que dicha composición comprende una pluralidad de agentes para el tratamiento del glaucoma.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que al menos un agente para el tratamiento del glaucoma se selecciona del grupo que consiste en:

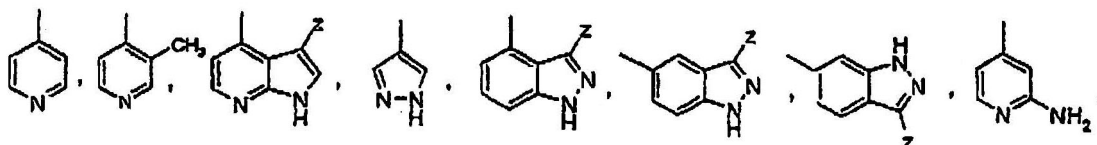
β-bloqueadores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas α₂, mióticos y neuroprotectores.

12. Uso de un compuesto de la siguiente fórmula:

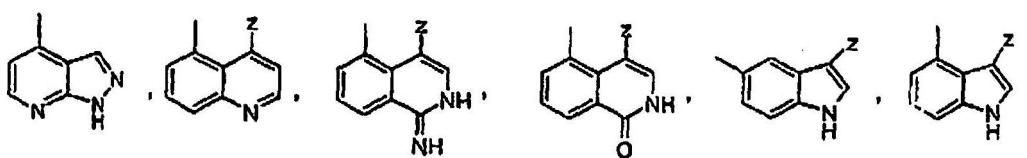


20

en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:



25



30



en la que:

35 X = OR¹, NR²R³;

z = H, OR⁶, halógeno, CF₃, o alquilo C₁-C₄;

R es OH, OR⁴, o S(O)_nR⁶;

n es 0, 1 o 2;

40 R¹, R², R³ independientemente = H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

alquilo C₃₋₈ cíclico opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, y heterociclilo;

R² y R³ juntos pueden formar un anillo heterocíclico;

R⁴, R⁵ independientemente = H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, OR⁶, arilo, heterociclilo, o heteroarilo;

5 R⁶ = alquilo C₁₋₆, arilo, o CF₃;

R⁷, R⁸ independientemente = H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, alquilo C₃₋₈ cíclico opcionalmente sustituido por NR⁴R⁵, OH, OR⁶, o heterociclilo, y heterociclilo; y

R⁷ y R⁸ juntos pueden formar un anillo heterocíclico; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo,

10 para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento del glaucoma, la retinopatía, la contracción cerebrovascular, la hipertensión ocular, el glaucoma de tensión normal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la angina de pecho, trastornos de la circulación periférica, nacimiento prematuro, la osteoporosis y/o el cáncer.

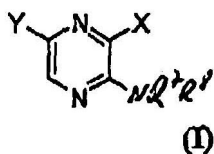
13. El uso de la reivindicación 12, en el que la composición está adaptada para la aplicación de 1 a 2 gotas de una composición que comprende desde aproximadamente 0,01 por ciento en peso/volumen hasta aproximadamente 5 por ciento en peso/volumen del compuesto (I) de 1 a 4 veces diarias a un ser humano u otro mamífero.

14. El uso de la reivindicación 12, en el que dicha composición comprende una pluralidad de agentes para el tratamiento del glaucoma.

15. El uso de la reivindicación 14, en el que al menos un agente para el tratamiento del glaucoma se selecciona del grupo que consiste en:

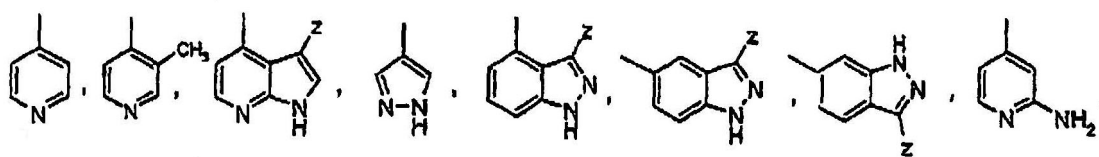
20 β-bloqueadores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas α₂, mióticos y neuroprotectores.

16. Un compuesto representado por la Fórmula (I):

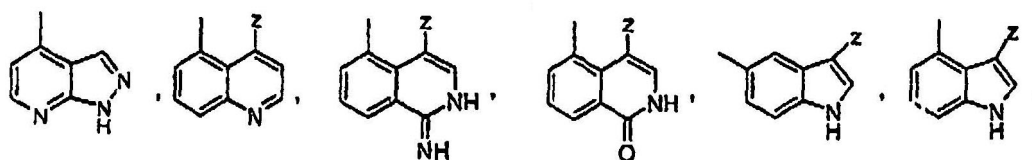


25

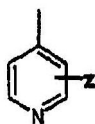
en la que Y se selecciona de los siguientes grupos:

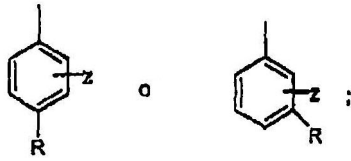


30



35





en la que:

5 $X = OR^1, NR^2R^3;$

$z = H, OR^6, \text{halógeno}, CF_3, \text{ o alquilo } C_1-C_4;$

$R \text{ es } OH, OR^4, \text{ o } S(O)_nR^6;$

$n \text{ es } 0, 1 \text{ o } 2;$

10 R^1, R^2, R^3 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $NR^4R^5, OH, OR^6, \text{ arilo, heterociclilo o heteroarilo, alquilo } C_{3-8}$ cíclico opcionalmente sustituido por $NR^4R^5, OH, OR^6, \text{ arilo, heterociclilo, o heteroarilo, y heterociclilo};$

R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo heterocíclico;

R^4, R^5 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH, $OR^6, \text{ arilo, heterociclilo, o heteroarilo};$

15 $R^6 = \text{ alquilo } C_1-C_6, \text{ arilo, o } CF_3;$

R^7, R^8 independientemente = H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $NR^4R^5, OH, OR^6, \text{ o heterociclilo, alquilo } C_{3-8}$ cíclico opcionalmente sustituido por $NR^4R^5, OH, OR^6, \text{ o heterociclilo, y heterociclilo};$ y

R^7 y R^8 juntos pueden formar un anillo heterocíclico.

20 **17.** El compuesto de la reivindicación 16, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la Fórmula (I).