

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 215**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07861467 .4**
96 Fecha de presentación: **18.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2078016**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **Compuestos heteroarilo, sus composiciones y métodos de tratamiento con ellos**

30 Prioridad:
19.10.2006 US 853166 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC
4550 TOWNE CENTRE COURT
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:
**MORTENSEN, Deborah Sue;
MEDEROS, Maria Mercedes Delgado;
SAPIENZA, John Joseph;
ALBERS, Ronald J.;
LEE, Branden G.;
HARRIS, Roy Leonard., III;
SHEVLIN, Graziella Isabel;
HUANG, Dehua;
SCHWARZ, Kimberly Lyn;
PACKARD, Garrick K.;
PARNES, Jason Simon;
PAPA, Patrick William;
TEHRANI, Lida Radnia;
PERRIN-NINKOVIC, Sophie y
RIGGS, Jennifer R**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 215 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

Compuestos heteroarilo, sus composiciones y métodos de tratamiento con ellos

En la presente se proporcionan ciertos compuestos de heteroarilo, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos y sus usos para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas.

La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de las enfermedades se conoce hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han vuelto un grupo muy importante de dianas de fármacos. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de las proteínas quinasas se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, como el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

Las proteínas quinasas son una gran y diversa familia de enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, en función de su proteína diana. Las proteínas quinasas se encuentran implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares como, a modo no taxativo, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. El funcionamiento defectuoso de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales son el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señales por las citocinas y la asociación de moléculas de señalización con protooncogenes y genes supresores de tumores han sido bien documentadas. De forma similar, se demostró la conexión entre la diabetes y las afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteínas quinasas. Véase, por ejemplo, Sridhar et al., *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas a estas también se han asociado con la regulación de proteínas quinasas. Park et al., *Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

Las proteínas quinasas pueden dividirse en grandes grupos en virtud de la identidad de los aminoácidos a los que se dirigen (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosina quinasas incluyen tirosinas quinasas receptoras (RTK), como los factores de crecimiento, y tirosinas quinasas no receptoras, como la familia de quinasas src. Existen asimismo proteínas quinasas de especificidad dual que se dirigen a tirosina y serina/treonina, como las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

La proteína quinasa C (PKC) es una familia de serina/treonina quinasas que juegan un papel fundamental en la transducción de señales celulares. Irie et al., 2005, *The Chemical Record* 5:185-195. Las isozimas PKC se encuentran implicadas en la promoción tumoral, así como en otros episodios biológicos diversos, y, por consiguiente, son objetivos atractivos para la terapia para el cáncer y otros trastornos. Id. Una de dichas isozimas PKC que se activa por promotores tumorales es la PKC θ . Las isozimas PKC se expresan asimismo en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino. Farhadi et al., 2006, *J. Pharm. Exp. Ther.* 316:1-7. Por consiguiente, se considera que los agentes que modulan la actividad de la PKC son útiles como agentes terapéuticos para los trastornos gastrointestinales como el cáncer y la enfermedad inflamatoria intestinal.

La mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos, también denominada FRAP, RAFTI o SEPT) es una proteína quinasa de serina/treonina de 2549 aminoácidos, que ha demostrado ser una de las proteínas más críticas en la vía de PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes, 2006, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140. Debido a que la PI3K y la Akt se encuentran implicadas en la regulación de varias funciones celulares, puede haber toxicidades asociadas con la inhibición de estas quinasas, lo que hace que la inhibición de la mTOR sea el enfoque más prometedor. Id. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con tres inhibidores de mTOR para el tratamiento del cáncer. Estos son: CCI-779 (cáncer renal, cáncer de mama, linfoma de células del manto, glioblastoma multiforme y melanoma metastásico), RAD001 (tumores sólidos refractarios, tumores hematológicos avanzados, GIST y cáncer de pulmón no microcítico avanzado) y AP23573 (tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas y sarcoma). Id. El éxito preclínico de estos compuestos demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y la necesidad de compuestos adicionales con actividad inhibidora de mTOR.

Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluido el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica en varios estados de enfermedades. Por ejemplo, el control y la angiogénesis del ciclo celular, en el cual las proteínas quinasas juegan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosas afecciones como, a modo no taxativo, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas a esta, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Las proteínas quinasas se han vuelto objetivos atractivos para el tratamiento del cáncer. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Se propuso que la intervención de las proteínas quinasas en el desarrollo de los cánceres humanos puede ocurrir mediante: (1) reorganizaciones genómicas (por ejemplo, BCR-ABL en leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a la actividad constitutivamente activa de

quinasas, como la leucemia mielógena aguda y los tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad de quinasas mediante la activación de oncogenes o la pérdida de funciones supresoras de tumores, como en los cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad de las quinasas mediante sobreexpresión, como en el caso de EGFR, y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002).

La elucidación de la complejidad de las vías de proteínas quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y vías de quinasas destaca la importancia del desarrollo de agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteínas quinasas que presentan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples vías de quinasas. Por consiguiente, aún existe la necesidad de nuevos moduladores de quinasas. En WO 2006/036883 se divulgan inhibidores de quinasas con una estructura imidazo[4,5-b]pirazinona.

La mención o identificación de cualquier referencia anterior no debe interpretarse como reconocimiento de que la referencia es una técnica anterior de la presente invención.

En la presente se proporcionan compuestos que presentan la siguiente fórmula (VII) como se define en la presente,

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R^1 , R^2 y L son como se define en la presente.

Los compuestos de fórmula (VII), o sus sales farmacéuticamente aceptables (cada una denominada en la presente como "compuestos de heteroarilo"), son útiles para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de la PKC θ o de la mTOR.

Se proporcionan asimismo en la presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de la PKC θ o de la mTOR.

Se proporcionan asimismo en la presente los usos para tratar o prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de la PKC θ o de la mTOR, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo a un paciente que necesita el tratamiento o la prevención.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse más profundamente mediante la referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, con los que se pretende ejemplificar realizaciones no limitativas.

Definiciones

Un grupo "alquilo C_{1-8} " es un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los alquilos C_{1-8} representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo y -n-octilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Un grupo alquilo C_{1-8} puede ser sustituido o no sustituido. Por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-8} puede sustituirse con fenilo para formar un grupo bencilo.

Un grupo "alqueno C_{2-8} " es un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los alquenos (C_{2-8}) de cadena recta o ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo y similares. El enlace doble de un grupo alqueno puede encontrarse no conjugado o conjugado a otro grupo no saturado. Un grupo alqueno puede ser sustituido o no sustituido.

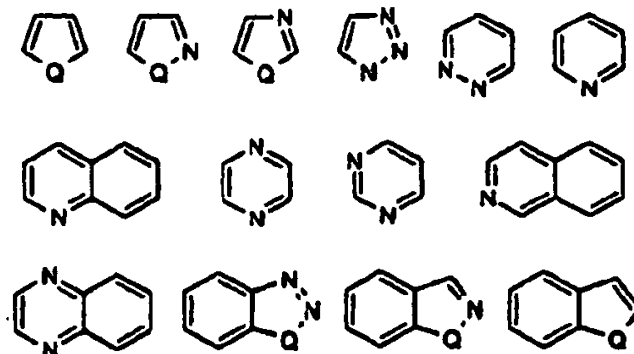
Un grupo "alquino C_{2-8} " es un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Los alquinos (C_{2-8}) de cadena recta o ramificada representativos incluyen -acetileno, -propino, -1-butino, -2-butino, -1-pentino, -2-pentino, -3-metil-1-butino, -4-pentino, -1-hexino, -2-hexino, -5-hexino, -1-heptino, -2-heptino, -6-heptino, -1-octino, -2-octino, -7-octino y similares. Un grupo alquino puede ser sustituido o no sustituido.

Los términos "halógeno" y "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático no saturado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono con un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido.

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos (por ejemplo, O, S o N) como átomos del anillo en un sistema de anillo heteroaromático, donde el resto de los átomos son átomos de

carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo heterocíclico es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen grupos aromáticos que se seleccionan de los siguientes:



donde Q es CH₂, CH=CH, O, S o NH. Otros ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, benzopirazolilo, cumarinilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, 1H-indolilo, 1H-indazolilo, benzo[d]tiazolilo y pirazinilo. Otros ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen los de los compuestos divulgados en la presente. Los heteroarilos pueden unirse en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heteroarilo). Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo C₃₋₁₀.

Un grupo “cicloalquilo” es un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo y ciclooctadienilo. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

Un grupo “heterocicloalquilo” es un cicloalquilo no aromático en el cual de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos representativos de un grupo heterocicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperizinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, (1,4)-dioxano, (1,3)-dioxolano, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo y tetrazolilo. Los heterocicloalquilos pueden asimismo unirse en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. En una realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros.

Cuando se dice que los grupos descritos en la presente son “sustituidos o no sustituidos”, cuando son sustituidos pueden sustituirse con uno o más de cualquier sustituyente. Los ejemplos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y las realizaciones ejemplares divulgados en la presente, así como halo (por ejemplo, cloro, iodo, bromo o fluoro); alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; alquino C₂₋₈; hidroxilo; alcoxilo C₁₋₈; amino; nitro; tior; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; carbamilo; carbamato; acetal; urea; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; sulfinilo; cetona; aldehído; éster; acetilo; acetoxi; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); aminoacilo y aminoalquilo sustituido; cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotienilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); —O-alquilo inferior; —O-arilo; arilo; arilo-alquilo inferior; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; N(alquilo C₁₋₄)₂; NHC(O)C₁₋₄alquilo; SO₂NH₂; SO₂C₁₋₄alquilo; OCHF₂; CF₃; OCF₃; y tales porciones pueden asimismo sustituirse opcionalmente por una estructura de anillo fusionada o puente, por ejemplo —OCH₂O— o —O-alquileo inferior-O—. Estos sustituyentes pueden opcionalmente sustituirse además con un sustituyente seleccionado de tales grupos.

Como se utiliza en la presente, el término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluido un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas hechas de lisina, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múico,

nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Por consiguiente, los ejemplos de sales específicas incluyen sales de hidrocloreto y de mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Como se utiliza en la presente, el término "polimorfo(s)" y los términos relacionados utilizado en la presente se refieren en la presente a formas sólidas de los compuestos de heteroarilo que tienen diferentes propiedades físicas como resultado del orden de las moléculas en el entramado de cristal. Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por las formas sólidas afectan parámetros farmacéuticos como la estabilidad, compresibilidad y densidad de almacenamiento (importante en la formulación y fabricación del producto) y las velocidades de disolución (un factor importante en la determinación de la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de los cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma tal que la forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando consiste en una forma sólida que cuando consiste en otra forma sólida), de cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmoronan en el almacenamiento a medida que el polimorfo favorecido cinéticamente se convierte a una forma sólida termodinámicamente más estable) o de ambos (por ejemplo, los comprimidos de una forma sólida son más susceptibles a la división a humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/ disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de la forma sólida pueden resultar en una falta de eficacia o, en el otro extremo, en toxicidad. Asimismo, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento. Por ejemplo, puede ser más probable que una forma sólida forme solvatos o puede ser más difícil que se filtre y lave libre de impurezas (es decir, la forma y la distribución de tamaño de las partículas puede ser diferente entre una forma sólida y otra).

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "clatrato" significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, en la forma de un entramado de cristal que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro o un entramado de cristal donde el compuesto de heteroarilo es la molécula huésped.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto de heteroarilo, o su sal, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente ligada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de heteroarilo que puede hidrolizarse, oxidarse o de otro modo reaccionar en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de heteroarilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados y metabolitos de un compuesto de heteroarilo que incluye porciones biohidrolizables como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfatos biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de los compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente mediante la esterificación de cualquiera de las porciones de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse generalmente mediante el uso de procedimientos bien conocidos como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto de heteroarilo que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral se encontrará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales se encontrará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de heteroarilo pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y sus mezclas. Todas esas formas isoméricas se incluyen en las realizaciones divulgadas en la presente, incluidas sus mezclas.

Varios compuestos de heteroarilo contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezclas racémicas

de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantioméricamente u ópticamente puros. El uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos de heteroarilo, así como el uso de mezclas de dichas formas, se encuentra comprendido por las realizaciones divulgadas en la presente. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de heteroarilo particular pueden utilizarse en procedimientos y composiciones divulgados en la presente. Estos isómeros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente mediante el uso de técnicas estándar como las columnas quirales o los agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972).

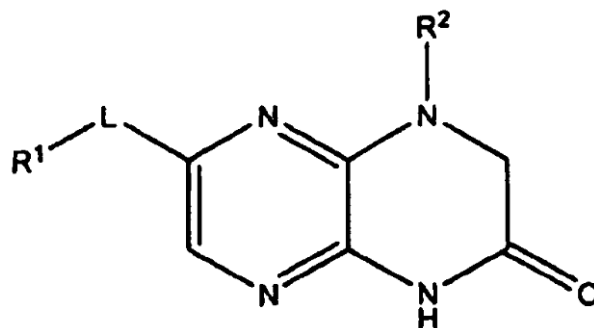
Asimismo, debe notarse que los compuestos de heteroarilo pueden incluir isómeros E y Z, o sus mezclas, e isómeros cis y trans, o sus mezclas. En ciertas realizaciones, los compuestos de heteroarilo se aíslan como el isómero E o Z. En otras realizaciones, los compuestos de heteroarilo son una mezcla de los isómeros E y Z.

El término "cantidad eficaz" con relación a un compuesto de heteroarilo puede significar una cantidad capaz de tratar o prevenir una enfermedad divulgada en la presente, como el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las afecciones metabólicas y las afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de las quinasas, en una realización, la vía de la PKC θ o de la mTOR.

El término "paciente" incluye un animal, incluido, a modo no taxativo, un animal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o un cobayo, en una realización un mamífero, en otra realización un humano.

Compuestos de heteroarilo

En la presente se proporcionan compuestos de heteroarilo que presentan la siguiente fórmula (VII):



(VII)

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde:

L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

y

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En una realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es arilo sustituido, como fenilo sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es H.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

5 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R² es H.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde L es un enlace directo.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

15 En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de fórmula (VII) son aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

20 Los compuestos de heteroarilo representativos se exponen en la tabla 1 a continuación. Todos los compuestos excepto el compuesto 119 son compuestos de referencia.

Tabla 1

Compuesto	Compuesto
(S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 1	1-((tetrahidro-2H-piran-4H)metil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 2
(R)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 3	1-(3-metoxibenzil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 4
(S)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 5	6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-Ametil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 6
(S)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 7	(S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 8
(R)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 9	(R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 10
(S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(quinolin-5H)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 11	(R)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 12
(R)-1-(1-hidroxi-3-Metilbutan-2-il)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-itniclazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 13	1-benzil-t5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 14
1-(4-metoxibenzil)-6-(quinolin-5-il)-1H-irnidozo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 15	(R)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 16
(S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 17	1-isopropil-6(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 18

Compuesto	Compuesto
1-ciclohexil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-h]pirazin-2(3H)-ona 19	5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-azin-2(3H)-ona 20
1-isobutil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 21	1-(2-hidroxietil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 22
6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 23	(R)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona 24
(S)-1-(1-feniletíl)-6-quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 25	3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 26
(R)-3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 27	(E)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 28
(S)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 29	(8)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 30
1-ciclopentil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 31	(R)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 32
1-(ciclopropilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 33	1-(ciclopentilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 34
1-(ciclohexilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 35	6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-neopentil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 36
1-isopropil-6-(3-isopropilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 37	1-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 38
(S)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 39	(R)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 40
(S)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 41	1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 42
1-benzhidril-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 43	(S)-1-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 44
(R)-1-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 45	6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 46
1-(3-metoxibenzil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 47	(R)-1-metil-3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 48
(S)-1-metil-3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 49	1-(ciclopentilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 50
1-(1-(2-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 51	1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 52

Compuesto	Compuesto
1-ciclopentil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 53	1-(1-(3-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 54
1-(1-(3-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 55	1-(1-(4-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 56
6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 57	6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 58
1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 59	1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 60
6-(isoquinolin-5-il)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 61	(R)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 62
1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 63	1-isopropil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 64
1-(1-(4-chlorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 65	1-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 66
1-(1-(piridin-4-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 67	5-metil-1-((S)-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 68
5-metil-1-((R)-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 69	1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 70
6-(3-fluorofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 71	6-(2-fluorofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 72
1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 73	1-(piperidin-4-ilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 74
1-(1-(piridin-2-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 75	1-(1-(piridin-3-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 76
1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 77	N-(4-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanesulfonamida 78
6-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 79	6-(3-aminofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 80
6-(3-(dimetilamino)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 81	1-fenil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 82
1-(1-feniletíl)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 83	N-(3-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanesulfonamida 84
6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 85	3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona 86

Compuesto	Compuesto
1-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 87	6-(4-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 88
6-(4-hidroxifenil)-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 89	6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 90
1-(cicloheximetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 91	5-(3-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridine-2(3H)-ona 92
4-(3-(3-Metoxibenzil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida 93	1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 94
1-ciclohexil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 95	4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida 96
4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo 97	1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 98
4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida 99	1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 100
1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 101	3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo 102
1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 103	4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-Isopropilbenzamida 104
1-(2-Hidroxietil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 105	1-(Ciclohexilmetil)-6-1H-indol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 106
3-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida 107	6-(4-(Aminometilfenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 108
6-(4-Hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 109	4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo 110
1-((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 111	1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 112
4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida 113	1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 114
1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxil-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 115	4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoic ácido 116
6-(4-Hidroxifenil)-1-(2-medioxietil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 117	6-(4-Hidroxifenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 118
6-(4-Hidroxifenil)-4-(3-metoxibenzil)-3,4-dihidropirazino(2,3-b]pirazin-2(1H)-ona 119	6-(4-Hidroxifenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 120

Compuesto	Compuesto
6-(4-hidroxifenil)-1-fenetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 121	1-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 122
6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)-1-fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 123	1-(ciclohexilmetil)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 124
1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-5H)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 125	1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-4-ii)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 126
1-(ciclohexilmetil)-6-(1-oxoisindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 127	6-(3-(1H-Tetrazo1-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 128
1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 129	1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 130
1-(ciclohexilmetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 131	6-(4-Hidroxifenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 132
6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-IFT-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 133	1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 134
1-(ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 135	1-(ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 136
4-(3-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida 137	Ácido 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acético 138
2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetamida 139	1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 140
Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-5-il)-3-metilbenzoico 141	N-Metil-4-(2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida 142
6-(4-(1H-Pirazo1-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 161	6-(4-(5-(Aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona hidrocloreuro 162
1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 163	6-(4-Hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 164
6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 165	6-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 166
1-((1r,4r)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 167	6-(4-Hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 168
6-(4-Hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 169	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 170
1-(((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 171	6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 172

Compuesto	Compuesto
1-(((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 173	Hidrocloruro de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 174
6-(4-(5-(Morfolinometil)(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 175	6-(4-Hidroxifenil)4-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 176
Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 177	1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(oxazol-5-afenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 178
Hidrocloruro de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 179	6-(4-(5-(Metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo(4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 180
1-((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 181	6-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 182
6-(1H-Pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 183	Dihidrocloruro de 6-(2-amino-1H-benzo(d)imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 184
6-(4-(5-(2-Hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 185	6-(4-(5-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 186
Hidrocloruro de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida 187	4-(1-((1,3,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida 188
6-(4-Hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 189	6-(311-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 190
1-(2-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 191	6-(4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 192
6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 193	6-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 194
Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 195	6-(4-(5-(Hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 196
Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 197	6-(4-Hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 198
6-(4-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 199	6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 200
6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 201	6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 202
6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 203	6-(4-(5-(ditetilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 204
Hidrocloruro de 6-(4-Hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 205	Dihidrocloruro de 6-(2-aminobenzimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona 206

Compuesto	Compuesto
6-(2-(Dimetilamina)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 207	6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 208
Hidrocloreto de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 209	1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamirto)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 210
6-(3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 211	1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 212
6-(4-(5-((metilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 213	6-(4-(5-Oxopirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 214
6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 215	6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 216
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 217	6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 218
6-(4-(Pirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 219	6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 220
6-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 221	(1r,4r)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida 222
(1s,4s)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida 223	6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 224
6-(4-(5-Oxopirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 225	6-(4-(Pirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 226
6-(4H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 227	6-(3-(Hidroxonatil)tiofen-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 228
6-(5-(2-Hidroxietil)tiofen-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 229	1-(Ciclohexilmetil)-6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 230
6-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 231	6-(6-Aminopiridina-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 232
6-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 233	6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 234
6-(6-(Metilamino)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 235	6-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 236
6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 237	6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 238
6-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 239	1-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 240

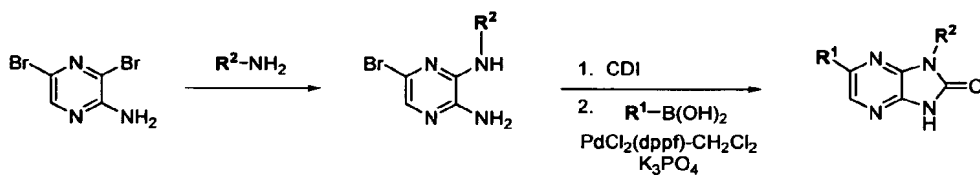
Compuesto	Compuesto
6-(4-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 241	6-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 242
6-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 243	6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 244
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 245	6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 246
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona 247	6-(4-(1,4-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona 248
(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[d,5-b]pirazin-2(3H)-ona 249	(S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 250
(1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida 251	6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)merhil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona 252
6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 253-	6-(4-(5-(Aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 254
6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 255	6-(2-Aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 256
Hidrocloreto de 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 257	6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona 258
1-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 259	6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 260
6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 261	6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 262
(R)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona 263	(R)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona 264
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 265	(1r,4r)-4-(6-(4-(2-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida 266
6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 267	

Procedimientos para preparar compuestos de heteroarilo

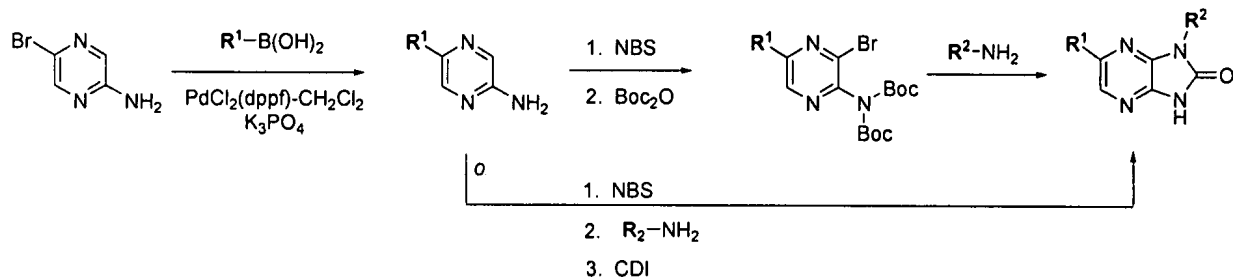
Los compuestos de heteroarilo pueden ser preparados por el entendido en la técnica mediante el uso de síntesis orgánicas convencionales y materiales disponibles comercialmente. A modo de ejemplo no taxativo, un compuesto de heteroarilo puede prepararse como se describe en los esquemas 1-12 mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos en la sección 5.1. Debe notarse que el entendido en la técnica puede modificar los procedimientos expuestos en los esquemas ilustrativos y los ejemplos para obtener el producto deseado.

5

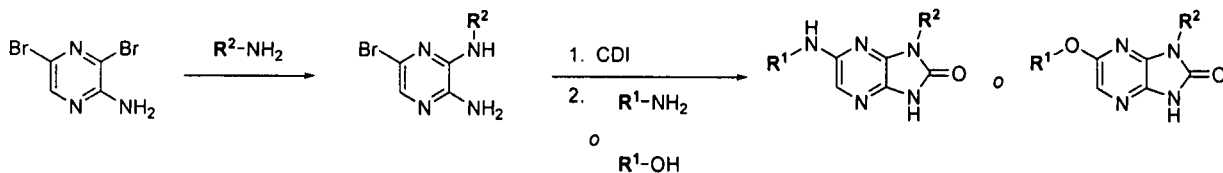
Esquema 1



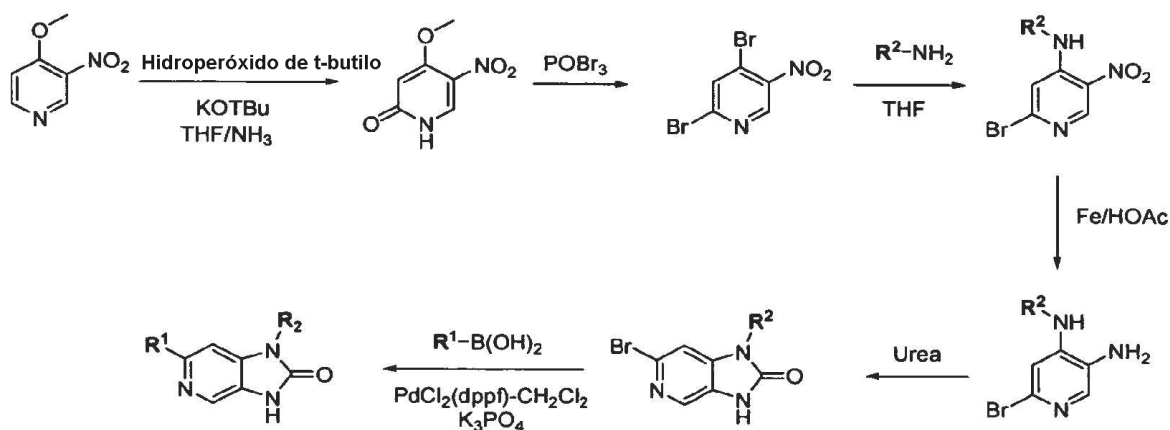
Esquema 2



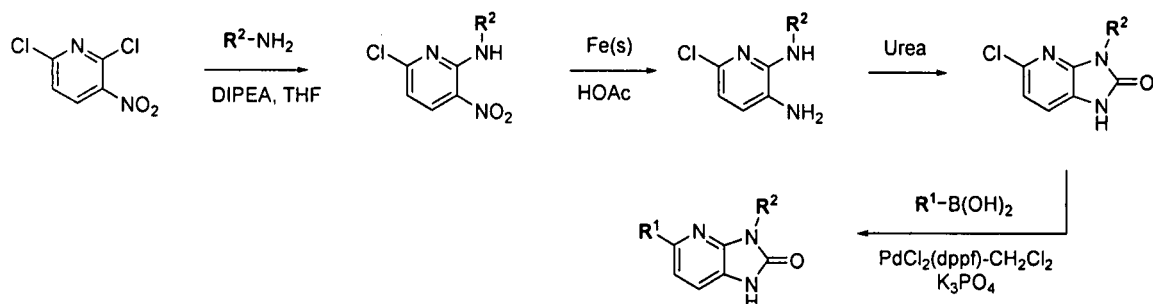
Esquema 3



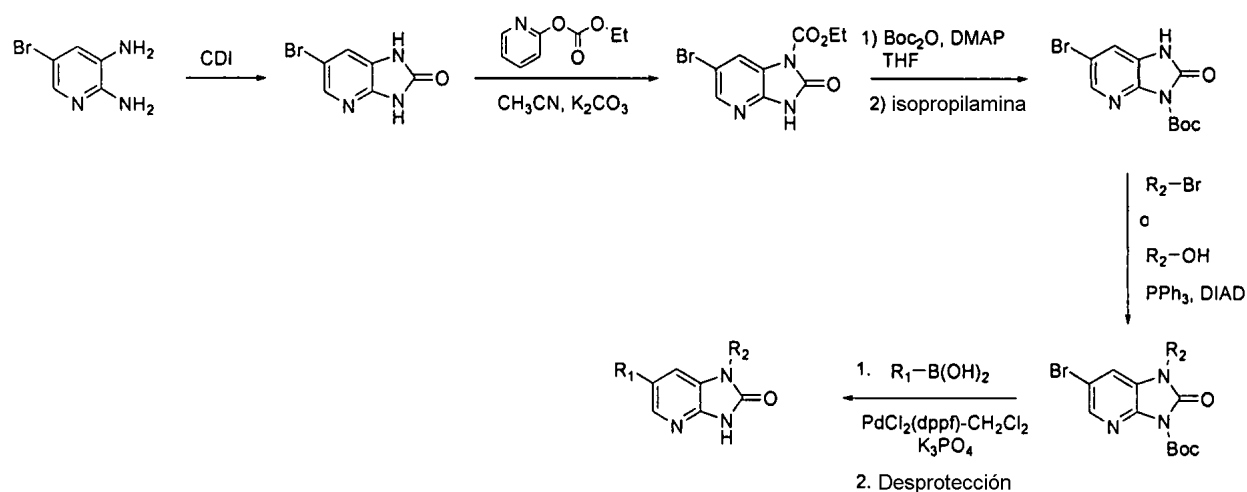
Esquema 4



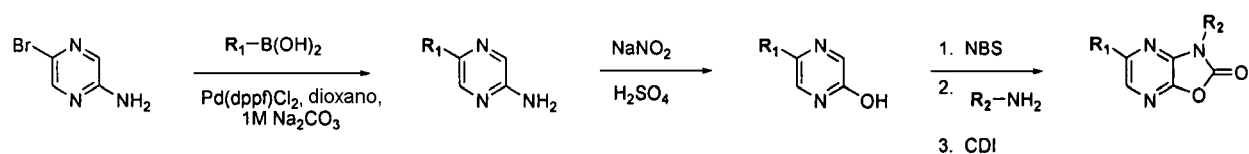
Esquema 5



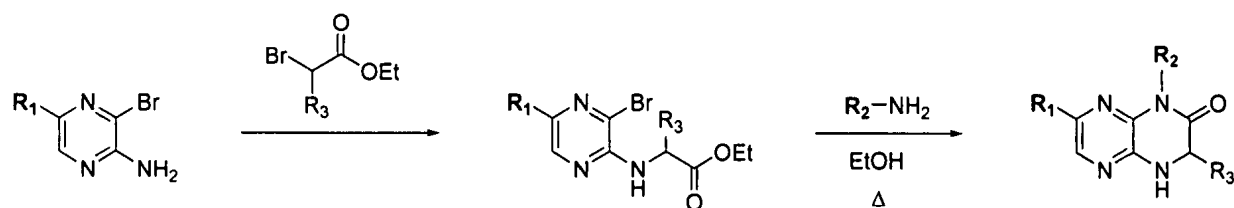
Esquema 6



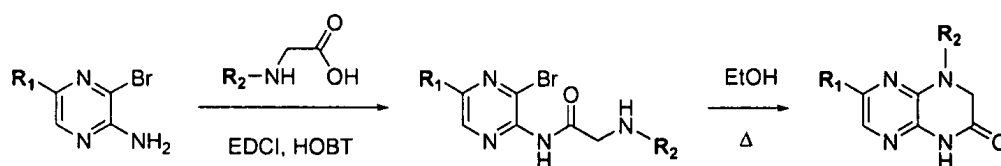
Esquema 7



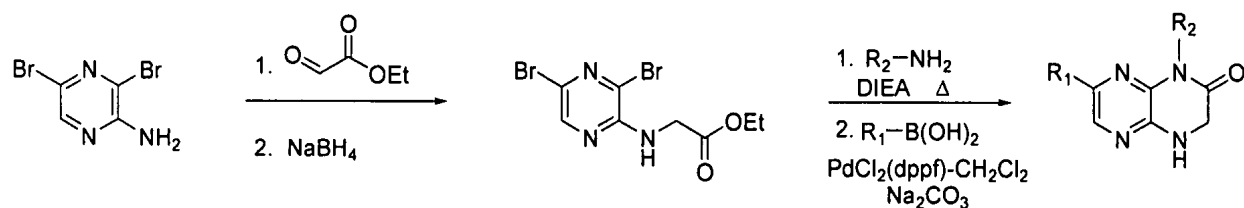
Esquema 8



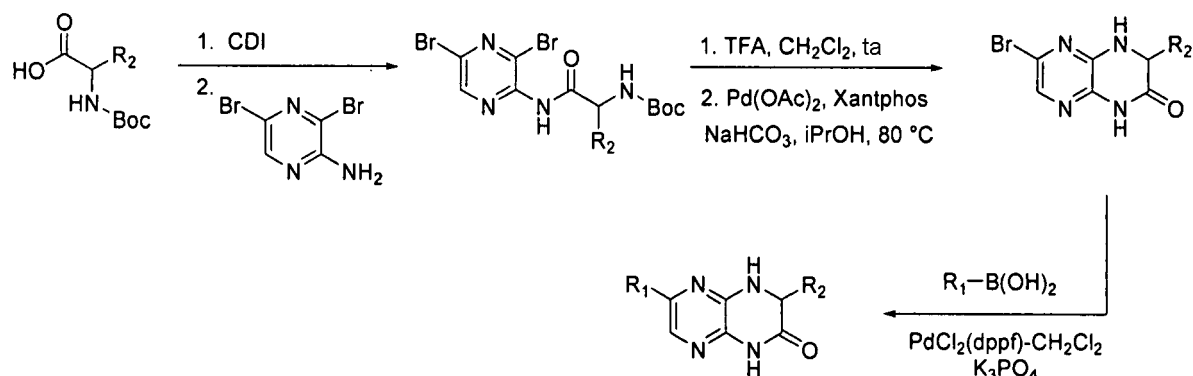
Esquema 9



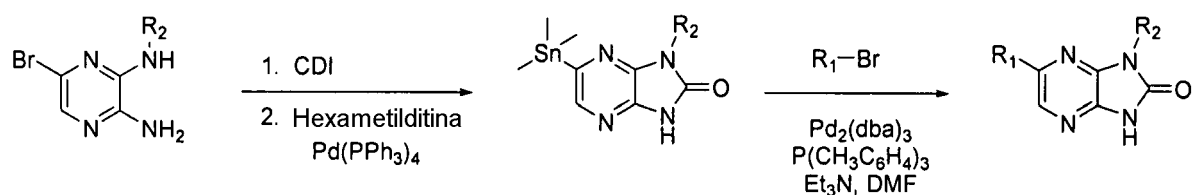
Esquema 10



Esquema 11



Esquema 12



Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de heteroarilo pueden formarse mediante técnicas convencionales y conocidas, como mediante la reacción de un compuesto de heteroarilo con un ácido adecuado como se divulgó anteriormente. Dichas sales generalmente se forman en altos rendimientos a temperaturas moderadas y a menudo se preparan mediante el mero aislamiento del compuesto de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, o un disolvente orgánico acuoso, como alcohol, cetona o éster. Por otra parte, si se desea el compuesto de heteroarilo en forma de base libre, puede aislarse de una etapa de lavado básico final, de conformidad con las técnicas conocidas. Por ejemplo, una técnica típica para preparar sal de hidrocloreto es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar muy bien la solución, como mediante tamiz molecular, antes de burbujear el gas de cloruro de hidrógeno a través de esta.

Usos

Los compuestos de heteroarilo descritos en la presente presentan utilidad como productos farmacéuticos para tratar o prevenir enfermedades en animales o humanos. Además, los compuestos de heteroarilo descritos en la presente son activos contra las quinasas (por ejemplo, proteínas quinasas), incluidas las implicadas en el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares y las afecciones metabólicas. Sin restringirse con ninguna consideración teórica, se considera que los compuestos de heteroarilo son eficaces para tratar y prevenir el cáncer, las afecciones inflamatorias, las afecciones inmunológicas, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares y las afecciones metabólicas debido a su capacidad de modular (por ejemplo, inhibir) las quinasas que se encuentran implicadas en la etiología de estas afecciones. Por consiguiente, en la presente se proporcionan varios usos de los compuestos de heteroarilo, incluido el tratamiento o la prevención de las enfermedades expuestas a continuación.

Las afecciones inmunológicas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, artrosis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Grave y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I).

Las afecciones inflamatorias representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, psoriasis, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, reestenosis, apoplejía, infarto de miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Las afecciones metabólicas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II).

Las enfermedades neurodegenerativas representativas en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y encefalitis asociada al VIH.

- 5 En una realización particular, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II).

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención del síndrome X o síndrome metabólico.

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

- 10 En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de inicio lento, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestagénica), diabetes melitus, diabetes melitus gestacional, síndrome del ovario poliquístico, diabetes del adulto, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada a la desnutrición, diabetes propensa a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo reducido de la glucosa), diabetes relacionada a la fibrosis quística, diabetes resistente a la hemocromatosis y a la cetosis.

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

- 20 Los cánceres representativos en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, el cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, útero, cuello del útero, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central.

- 25 Los compuestos de heteroarilo son además útiles para tratar o prevenir tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

Los cánceres particulares dentro del alcance de los usos proporcionados en la presente incluyen los asociados con la PKC θ , la mTOR, las quinasas Syk y Tyk2, y sus mutantes e isoformas. Otros cánceres dentro del alcance de los procedimientos proporcionados en la presente incluyen los asociados a las vías de las siguientes quinasas: IKK1, PKA, Akt, PKC (todas las isoformas), Aurora, Abl, c-Raf, PI3K (todas las isoformas), ATM, ATX, DNA-PK y Yes.

- 30 Más particularmente, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los usos y composiciones proporcionados en la presente incluyen, a modo no taxativo, los siguientes: leucemias como, a modo no taxativo, leucemia aguda, leucemia linfocítica, leucemias mielocíticas agudas, como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monolíticas y eritroleucemias, y síndrome mielodisplásico (o un síntoma de estas, como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos en anillo (RARS), RA con blastos en exceso (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias crónicas, como, a modo no taxativo, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células vellosas; policitemia vera; linfomas como, a modo no taxativo, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de no Hodgkin; mielomas múltiples como, a modo no taxativo, mieloma múltiple ardiente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de cadena pesada; sarcomas de hueso y de tejido conectivo como, a modo no taxativo, sarcoma de huesos, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de huesos, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejido blando, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales como, a modo no taxativo, glioma, astrocitoma, glioma del tallo cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama, incluidos, a modo no taxativo, adenocarcinoma, carcinoma lobular (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer adrenal como, a modo no taxativo, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides como, a modo no taxativo, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático como, a modo no taxativo, insulinooma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor que secreta somatostatina y tumor celular carcinoideo o en islote; cánceres pituitarios como, a modo no taxativo, enfermedad de Cushing, tumor que secreta prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres de ojo como, a modo no taxativo, melanoma ocular, como melanoma de iris, melanoma coroidal y melanoma de cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales como, a modo no taxativo, carcinoma, adenocarcinoma y melanoma de

células escamosas; cáncer vulvar como carcinoma, melanoma y adenocarcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres cervicales como, a modo no taxativo, carcinoma y adenocarcinoma de células escamosas; cánceres uterinos como, a modo no taxativo, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres de ovarios como, a modo no taxativo, carcinoma epitelial de ovarios, tumor marginal, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres esofágicos como, a modo no taxativo, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de célula en avena (microcítico); cánceres de estómago como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, propagación superficial fungosa (polipoide), ulcerosa, linfoma, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma maligno de propagación difusa; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres de hígado como, a modo no taxativo, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de vesícula biliar como adenocarcinoma; colangiocarcinomas como, a modo no taxativo, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cánceres testiculares como, a modo no taxativo, tumor germinal, carcinoma seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma y embrionario, carcinoma de teratoma, coriocarcinoma (tumor de saco vitelino), cánceres de próstata como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomiosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales como, a modo no taxativo, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de glándulas salivales como, a modo no taxativo, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico; cánceres de faringe como, a modo no taxativo, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel como, a modo no taxativo, carcinoma de células basales, carcinoma y melanoma de células escamosas, melanoma de propagación superficial, melanoma nodular, melanoma de lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón como, a modo no taxativo, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uretra); tumor de Wilms; cánceres de vejiga como, a modo no taxativo, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Asimismo, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (véase una revisión de estos trastornos en Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América).

Por consiguiente, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles en el tratamiento o la prevención de una variedad de cánceres u otras enfermedades proliferativas anormales, incluidas (a modo no taxativo) las siguientes: carcinoma, incluido el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovarios, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel; incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluidos leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluidas leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluidos fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores sólidos y de transmisión hemática; tumores de origen mesenquimal, incluidos fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluidos melanoma, xenodermia pigmentosa, queratoactantoma, seminoma, cáncer de tiroides folicular y teratocarcinoma. Se contempla además que los cánceres causados por aberraciones en apoptosis se tratarían asimismo mediante los procedimientos y las composiciones divulgadas en la presente. Estos cánceres pueden incluir, a modo no taxativo, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones en p53, tumores de seno, próstata y ovarios dependientes de hormonas, y lesiones precancerosas como poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. En algunas realizaciones específicas, se tratan o previenen los cambios malignos o disproliferativos (como metaplasias y displasias), o los trastornos hiperproliferativos, en ovarios, vejiga, mama, colon, pulmón, piel, páncreas, riñón o útero. En otras realizaciones específicas, se previenen o tratan sarcomas, melanomas o leucemias.

En una realización particular, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles para tratar, prevenir o manejar varios tipos de linfomas (es decir, un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendoteliales y linfáticos), como el linfoma de no Hodgkin (NHL) (es decir, una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluidos ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los NHL en cuyo tratamiento o prevención resultan útiles los compuestos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico poco diferenciado difuso (PDL), linfoma centrocítico, linfoma de células de pequeñas hendiduras difuso (DSCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que pueda observarse con microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

En otra realización, los usos y composiciones proporcionados en la presente también son útiles para la administración a pacientes que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad maligna (por ejemplo, pacientes que padecen leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico ("preleucemia"), síndrome de monosomía 7, linfoma de no Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de células germinales testiculares, cáncer

de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, melanoma, glioma, sarcoma u otros tumores sólidos), aquellos que necesitan un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad no maligna (por ejemplo, pacientes que padecen trastornos hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidosis, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhan, síndrome de Lesch-Nyhan o enfermedades de almacenamiento de glicógeno), los que están recibiendo quimioterapia o radioterapia, los que se preparan para recibir quimioterapia o radioterapia, y los que han recibido quimioterapia o radioterapia.

En otra realización, en la presente se proporcionan compuestos para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una composición de este. En ciertas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es policitemia rubra vera, trombocitemia primaria, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica aguda o crónica, leucemia mielomonocítica aguda o crónica, mielofibroeritroleucemia o metaplasia mioide agnogénica.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento de cánceres o tumores resistentes a otros inhibidores de quinasas como el tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 o Gleevec™), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una composición de este. En una realización particular, se proporcionan en la presente procedimientos para el tratamiento de leucemias, incluidos, a modo no taxativo, tumor estromal gastrointestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente al tratamiento con imatinib mesilato (STI-571 o Gleevec™), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo o una composición de este.

En una realización particular, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la PKC o la mTOR. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la PKC o la mTOR incluyen, a modo no taxativo, artritis reumatoidea; espondilitis reumatoidea; artrosis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad intestinal inflamatoria; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes tipo II; obesidad; aterosclerosis; reestenosis post angioplastia; hipertrofia del ventrículo izquierdo; infarto de miocardio; apoplejía; daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo agudo o crónico al trasplante de órganos; conservación del órgano para el trasplante; insuficiencia orgánica o pérdida de extremidades (por ejemplo, incluidas, a modo no taxativo, las que resultan de la lesión por isquemia-reperfusión, traumatismo, lesiones corporales graves, accidente automovilístico, lesión por aplastamiento o insuficiencia de trasplante); enfermedad injerto contra huésped; choque de endotoxinas; insuficiencia multiorgánica; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; trastornos isquémicos asociados con la cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente automovilístico, herida por disparo de bala o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas; tumores sólidos; y cánceres de una variedad de tejidos como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello del útero, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovarios o útero.

En una realización específica, se proporcionan en la presente compuestos para tratar o prevenir la leucemia (es decir, neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre) incluidas, a modo no taxativo, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la cual los pacientes que han presentado una remisión de la leucemia después del tratamiento presentan una reaparición de las células de leucemia en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una situación en la cual los pacientes, aun después de un tratamiento intensivo, presentan células residuales de leucemia en la médula.

Los varios tipos de cánceres se describen en la solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos No. 60/380,842, presentada el 17 de mayo de 2002, la cual se incorpora en la presente en su totalidad a modo de referencia (véase, por ejemplo, la sección 2.2 Tipos de cánceres). Los cánceres específicos incluyen, a modo no taxativo, leucemias como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda; cánceres avanzados, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica de carotipo agudo, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo extirpable, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de falopio, cáncer

de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata en etapa IV no metastásico dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular y leiomioma. En una realización, el cáncer es primario o metastásico. En otra realización, el cáncer es recidivante, refractario o resistente a la quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.

Asimismo, se proporcionan en la presente compuestos para tratar pacientes que ya han recibido tratamiento para el cáncer, pero que no responden a las terapias estándar, así como los que no han sido tratados anteriormente. También se proporcionan en la presente usos para tratar a pacientes independientemente de la edad del paciente, a pesar de que algunos cánceres son más comunes en ciertas franjas etarias. Además se proporcionan en la presente compuestos para tratar pacientes que se han sometido a cirugía en un intento por tratar el cáncer en cuestión, así como los que no lo hicieron. Debido a que los pacientes con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un paciente puede variar, en función de su pronóstico. El médico especializado podrá determinar fácilmente, sin demasiada experimentación, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no basada en fármacos que pueden utilizarse de forma eficaz para tratar a un determinado paciente con cáncer.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, un cáncer o tumor) asociado con la inhibición de IKK1, PKA, Akt, PKC (todas las isoformas), Aurora, Abl, c-Raf, PI3K (todas las isoformas), ATM, ATX, DNA-PK, Syk, PI3K o Yes.

En una realización particular, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la mTOR, incluidos, a modo no taxativo, síndromes tumorales que resultan directamente o indirectamente de defectos genéticos en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10), TSC1 (esclerosis tuberosa 1), TSC2 (esclerosis tuberosa 2), NF1 (neurofibromina 1), AMPK (proteína quinasa STK11 dependiente de AMP, serina/treonina quinasa 11) y LKB1. Sin restringirse con ninguna consideración teórica, se considera que los defectos genéticos asociados con estas proteínas resultan en la hiperactivación de la vía de la mTOR. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles mediante la inhibición de la vía de la mTOR incluyen, a modo no taxativo, enfermedad de Cowden, síndrome de Cowden, síndrome como de Cowden, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma de endometrio, carcinoma de próstata y melanoma maligno, complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, cardiomiopatía hipertrófica familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, carcinoma de células renales y enfermedad del riñón poliquístico.

En una realización particular, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición, de una quinasa, incluida, a modo no taxativo, tirosina proteína quinasa (SYK), tirosina proteína quinasa (ZAP-70), proteína tirosina quinasa 2 beta (PYK2), quinasa 1 de adhesión focal (FAK), quinasa en linfocitos B (BLK), quinasa en células hemopoyéticas (HCK), sarcoma viral v-yes-1 Yamaguchi relacionado al homólogo del oncogen (LYN), proteína tirosina quinasa específica de células T (LCK), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (YES), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (SRC), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FYN), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FGR), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FER), proteína tirosina quinasa en proto-oncogen (FES), C-SRC quinasa, proteína tirosina quinasa (CYL), proteína tirosina quinasa (CSK), proteína tirosina quinasa asociada a megacariocitos (CTK), receptor de proteína tirosina quinasa (EPH), receptor 1 de efrina de tipo A, receptor 4 de efrina de tipo A (EPHA4), receptor 3 de efrina de tipo B (EPHB3), receptor 8 de efrina de tipo A (EPHA8), receptor de tirosina quinasa neurotrófico, tipo 1 (NTRK1), proteína tirosina quinasa (PTK2), tirosina quinasa relacionada con syk (SRK), proteína tirosina quinasa (CTK), proteína tirosina quinasa tyro3 (TYRO3), agammaglobulinemia tirosina quinasa de Bruton (BTK), leucocito tirosina quinasa (LTK), proteína tirosina quinasa (SYK), proteína tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa tek (TEK), tirosina quinasa relacionada con elk (ERK), tirosina quinasa con dominios de homología con inmunoglobulina y factor egf (TIE), proteína tirosina quinasa (TKF), receptor de tirosina quinasa neutotrófica tipo 3 (NTRK3), proteína quinasa 3 de linaje mixto (MLK3), proteína quinasa, proteína quinasa activada por mitógenos 4 (PRKM4), tirosina quinasa activada por mitógeno 1 (PRKM1), proteína tirosina quinasa (PTK7), proteína tirosina quinasa (EEK), homólogo de minicerebro (drosófila) (MNBH), quinasa de la médula ósea, tirosina quinasa 1 (ETK1) unida por x (BMX) como eph, receptor 1 estimulante de macrófagos (MST1R), proteína asociada a btk, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos 135 kd (LCK), receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), proteína tirosina quinasa 3 (TYK3), proteína tirosina quinasa (TXK), proteína tirosina quinasa tec (TEC), proteína tirosina quinasa 2 (TYK2), ligando 1 de la tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG1), tirosina quinasa de células t (EMT), tirosina quinasa 1 de eph (EPHT1), tirosina quinasa receptora de zona pellúcida, proteína quinasa 95 kd (ZRK), quinasa 1 activada por mitógenos (PRKMK1), tirosina quinasa de eph (EPHT3), gen específico de detención de crecimiento 6 (GAS6), receptor que contiene un dominio de inserto de quinasa (KDR), tirosina quinasa receptora axl (AXL), receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), homólogo 2 del oncogen viral de leucemia eritoblástica aviaria v-erb-b2 (ERBB2), tirosina quinasa 3 de tipo fms (FLT3), tirosina quinasa neuroepitelial (NEP), tirosina quinasa neurotrópica relacionada al receptor 3 (NTRKR3), ligando 5 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG5), receptor de tirosina quinasa neurotrófica tipo 2 (NTRK2), tirosina quinasa de tipo receptora (RYK), tirosina quinasa específica de linfocitos b (BLK), tirosina quinasa 2 de eph (EPHT2), ligando 2 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG2), enfermedad de almacenamiento de glicógeno VIII, ligando 7 de tirosina quinasa receptora relacionada a eph (EPLG7), quinasa janus 1 (JAK1), tirosina

quinasa 1 relacionada a fms (FLT1), proteína quinasa, dependiente de camp, reguladora, tipo I, alfa (PRKAR1A), tirosina quinasa wee-1 (WEE1), tirosina quinasa 2 de tipo eph (ETK2), amizcle de tirosina quinasa receptora, receptor de insulina (INSR), quinasa janus 3 (JAK3), ligando de tirosina quinasa 3 relacionada a fms, proteína quinasa c, beta 1 (PRKCB1), receptor de superficie celular de tipo tirosina quinasa (HER3), quinasa janus 2 (JAK2), dominio lim quinasa 1 (LIMK1), fosfatasa 1 de especificidad dual (DUSP1), quinasa en células hemopoyéticas (HCK), tirosina 3-monooxigenasa/proteína de activación de triptófano 5 monooxigenasa, polipéptido eta (YWHAH), proto-oncogen ret (RET), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta (YWHAZ), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido beta (YWHAH), quinasa transmembrana hepatoma (HTK), map quinasa quinasa 6, polipéptido alfa catalítico de fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK3CA), inhibidor 3 de quinasa dependiente de ciclina (CDKN3), diacilglicerol quinasa, delta, 130 kd, proteína-tirosina fosfatasa, de tipo no receptora, 13 (PTPN13), homólogo 1 del oncogen viral de leucemia murina de Abelson (ABL1), diacilglicerol quinasa, alfa (DAGK1), quinasa de adhesión focal 2, receptor 1 del dominio de discoidina epitelial (EDDR1), quinasa en linfoma anaplásico (ALK), polipéptido de fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítico, gamma (PIK3CG), subunidad reguladora de fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3R1), quinasa de homología de eph 1 (EHK1), homólogo del oncogen felino v-kit de Hardy-Zuckerman 4 (KIT), receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), factor de crecimiento vascular endotelial c (VEGFC), receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), oncogen (TRK), proteína 7 ligada al receptor del factor de crecimiento (GRB7), activador de proteínas ras p21 (RASA2), proto-oncogen met (MET), adaptador de tipo src (SLA), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), receptor del factor de crecimiento de nervios (NGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFRB), quinasa 2 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK2), quinasa 3 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK3), quinasa 4 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK4), quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1A), quinasa 1B regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1B), quinasa 1 de tipo CDC (CLK1), proteína tirosina quinasa STY, quinasa 4 de tipo CDC (CLK4), quinasa 2 de tipo CDC (CLK2) o quinasa 3 de tipo CDC (CLK3).

En otra realización, se proporcionan en la presente los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición de serina/treonina quinasa o moléculas relacionadas, incluidas, a modo no taxativo, Akt/proteína quinasa B, proteína quinasa A (PKA), CK2, quinasa 7 dependiente de ciclina (CDK7), rac serina/treonina proteína quinasa, serina-treonina proteína quinasa n (PKN), serina/treonina proteína quinasa 2 (STK2), proteína quinasa de cremallera (ZPK), proteína-tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa agammaglobulinemia de Bruton (BTK), mkn28 quinasa, proteína quinasa, unida a x (PRKX), tirosina quinasa relacionada a elk (ERK), proteína ribosomal s6 quinasa, 90 kd, polipéptido 3 (RPS6KA3), enfermedad de almacenamiento de glicógeno VIII, proteína quinasa asociada con la muerte 1 (DAPK1), proteína quinasa pctaie 1 (PCTK1), proteína quinasa, inducible por interferón, de doble hebra ma (PRKR), receptor de activina a, quinasa 1 como de tipo II (ACVRLK1), proteína quinasa, dependiente de camp, catalítica, alfa (PRKACA), proteína quinasa, unida a y (PRKY), quinasa 2 receptora acoplada a la proteína G (GPRK21), proteína quinasa c, forma teta (PRKCQ), dominio lim quinasa 1 (LIMK1), fosfoglicerato quinasa 1 (PGK1), dominio lim quinasa 2 (LIMK2), quinasa c-jun, quinasa 2 como de tipo II del receptor de activina a (ACVRLK2), quinasa janus 1 (JAK1), quinasa de motivo elkl (EMK1), quinasa asociada a las células germinativas masculinas (MAK), caseína quinasa 2, subunidad alfa-principal (CSNK2A2), polipéptido beta de caseína quinasa 2 (CSNK2B), polipéptido alfa 1 de caseína quinasa 2 (CSNK2A1), proto-oncogen ret (RET), quinasa 1 progenitora hematopoyética, quinasa ubicua hélice-lazo-hélice conservada (CHUK), caseína quinasa 1, delta (CSNK1D), caseína quinasa 1, epsilon (CSNK1E), homólogo 1 del oncogen viral de timona v-akt murina (AKT1), proteína tumoral p53 (TP53), proteína fosfatasa 1, subunidad 2 reguladora (inhibidor) (PPP1R2), oncogen pim-1 (PIM1), receptor del factor de crecimiento beta transformador, tipo II (TGFB2), receptor del factor de crecimiento beta transformador, tipo I (TGFB1), homólogo b1 del oncogen viral de sarcoma v-raf murino (BRAF), receptor morfogenético de huesos tipo II (BMPR2), homólogo 1 del oncogen viral de sarcoma 3611 v-raf murino (ARAF1), homólogo 2 del oncogen viral de sarcoma 3611 v-raf murino (ARAF2), proteína quinasa C (PKC), homólogo del oncogen viral de sarcoma felino 4 v-kit de Hardy-Zuckerman (KIT) o receptor de c-KIT (KITR).

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo inhibición de una MAP quinasa, incluidas, a modo no taxativo, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAPK3), p44erk1, p44mapk, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAP quinasa 3; p44), ERK1, PRKM3, P44ERK1, P44MAPK, proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MAPK1), proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MEK1), MAP2K1 proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, ERK, p38, p40, p41, ERK2, ERT1, MAPK2, PRKM1, PRKM2, P42MAPK, p41mapk, proteína quinasa 7 activada por mitógenos (MAPK7), BMK1 quinasa, quinasa 5 regulada por señales extracelulares, BMK1, ERK4, ERK5, PRKM7, quinasa tipo nemo (NLK), quinasa de tipo nemo como ortólogo de ratón, proteína quinasa 8 activada por mitógenos (MAPK8), proteína quinasa JNK1, JNK1 beta proteína quinasa, JNK1 alfa proteína quinasa, quinasa 1 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK1, JNK, JNK1, PRKM8, SAPK1, JNK1A2, JNK21B1/2, proteína quinasa 10 activada por mitógenos (MAPK10), c-Jun quinasa 3, JNK3 alfa proteína quinasa, quinasa 3 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK3, proteína quinasa activada por tensión beta, proteína quinasa 9 activada

por mitógenos (MAPK9), MAP quinasa 9, c-Jun quinasa 2, quinasa 2 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por tensión JNK2, JNK2, JNK2A, JNK2B, PRKM9, JNK-55, JNK2BETA, p54aSAPK, JNK2ALFA, proteína quinasa 14 activada por mitógenos (MAPK14), p38 MAP quinasa, MAP quinasa Mxi2, proteína de unión a Csaids, proteína 2 que interactúa con MAX, proteína quinasa 2A activada por tensión, proteína quinasa activada por mitógenos p38, proteína de unión de fármaco antiinflamatorio supresora de citocina, RK, p38, EXIP, Mxi2, CSBP1, CSBP2, CSPB1, PRKM14, PRKM15, SAPK2A, p38ALFA, proteína quinasa 11 activada por mitógenos (MAPK11), proteína quinasa 2 activada por tensión, proteína quinasa 2B activada por tensión, proteína quinasa p38-2 activada por mitógenos, proteína quinasa p38-beta activada por mitógenos, P38B, SAPK2, p38-2, PRKM11, SAPK2B, p38Beta, P38BETA2, proteína quinasa 13 activada por mitógenos (MAPK13), proteína quinasa 4 activada por tensión, proteína quinasa p38 delta activada por mitógenos, SAPK4, PRKM13, p38delta, proteína quinasa 12 activada por mitógenos (MAPK12), p38gamma, proteína quinasa 3 activada por tensión, proteína quinasa 3 activada por mitógenos, ERK3, ERK6, SAPK3, PRKM12, SAPK-3, P38GAMMA, proteína quinasa 6 activada por mitógenos (MAPK6), MAP quinasa isoforma p97, proteína quinasa 5 activada por mitógenos, proteína quinasa 6 activada por mitógenos, quinasa 3 regulada por señales extracelulares, quinasa regulada por señales extracelulares, p97, ERK3, PRKM6, p97MAPK, proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAPK4), proteína quinasa relacionada a Erk3, proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAP quinasa 4; p63), PRKM4, p63MAPK, relacionada a ERK3 o quinasa 8 regulada por señales extracelulares (ERK7).

Un compuesto de heteroarilo puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("agentes activos secundarios") en los usos y composiciones descritos en la presente. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de determinados tipos de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto de heteroarilo puede funcionar además para mitigar los efectos adversos asociados con ciertos tipos de agentes activos secundarios y viceversa.

Pueden utilizarse uno o más ingredientes activos o agentes secundarios en los usos y composiciones descritos en la presente. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos secundarios de moléculas grandes incluyen, a modo no taxativo, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de desacetilasa de histona (como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1; inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa Ikb; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores C-Met (como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, a modo no taxativo, agentes anticancerígenos de molécula pequeña y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los compuestos activos secundarios específicos que pueden combinarse con un compuesto de heteroarilo varían en función de la indicación específica que se deba tratar, prevenir o manejar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el manejo del cáncer, los agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidroclicloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrón; amsacrina; anastrozol; antramina; asparagina; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bopirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidroclicloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflornitina; elsamitricina; enloplatina; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sodio; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iroplatin; irinotecán; hidroclicloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de meclorotamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol;

nogalamicina; ormaplatina; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; hidrocloreuro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiomicina; prednimustina; hidrocloreuro de procarbazona; puomicina; hidrocloreuro de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreuro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparsomicina; hidrocloreuro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sodio; taxotere; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; uracil mostaza; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina, y hidrocloreuro de zorubicina.

Otros ejemplos de agentes secundarios incluyen, a modo no taxativo: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminlevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrélico; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-morfolización 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemen; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; etoposida fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluastersona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifén; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplacina; calahala F; lamelarina-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstina; lentinan sulfato; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuporelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutetio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saponina de factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Eribut, gonadotropina coriónica humana; lípido A de monofosforil+pared celular de micobacterias sk; mopidamol; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstima; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrolina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de la citosina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazileptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sodio; pentoestatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; perill alcohol; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexima; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sodio; porfiomicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas raf; raltitrexed; ramosestrón; inhibidores de farnesil proteína transferasa ras; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina;

inhibidor 1 derivado por senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofurán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; 5 suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de tiroides; estaño etil etiopurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; 10 turoesterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor de inhibición de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb, y estimalámico de zinoestatina.

Los agentes activos secundarios específicos incluyen, a modo no taxativo, 2-metoxiestradiol, telomestatina, 15 inductores de apoptosis en múltiples células de mieloma (como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracil, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, 20 PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina sodio fosfato (Emcyt®), sulindac y etoposida.

De forma similar, los ejemplos específicos de agentes secundarios de conformidad con las indicaciones que se 25 deben tratar, prevenir o manejar pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente en su totalidad: patentes de los Estados Unidos No. 6,281,230 y 5,635,517; solicitudes de los Estados Unidos No. de serie 10/411,649, 10/483,213, 10/411,656, 10/693,794, 10/699,154 y 10/981,189; y solicitudes provisionales de los Estados Unidos No. 60/554,923, 60/565,172, 60/626,975, 60/630,599, 60/631,870 y 60/533,862.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, agentes terapéuticos 30 convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), 35 celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, cetorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, cetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofén, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, cetamina, dextrometorfán, benzodiazepinas, baclofén, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, un esteroide, un 45 sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénesis, o una combinación de estos. Los ejemplos específicos, a modo no taxativo, verteporfina, puritina, un esteroide angioestático, rhuFab, interferón-2γ, pentoxifilina, etiopurina de estaño, luteo de motexafina, 9-fluoro-11,21- 50 dihidroxi-16,17-1-metiletilidino(bis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de los Estados Unidos No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de los Estados Unidos No. 6,218,369 y 6,015,803), genisteína, genistiná, 6-O-Mal genistina, 6-O—Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6-O-Mal daidzina, 6-O—Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de los Estados Unidos No. 6,001,368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente de 55 los Estados Unidos No. 5,770,589), talidomida, glutatona (Patente de los Estados Unidos No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento de transformación b (TGF-β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente en su totalidad a modo de referencia.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, ceratolíticos, retinoides 60 ácidos hidroxialfa, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido

láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, dermalógeno, AloDerm, Fascia, Cymetra, autológeno, ziderm, Ziplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes de reducción de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, antraciclina, platino, agente de alquilación, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxcloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, stiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

Otros ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) como, a modo no taxativo, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, canamicina y eritromicina; antivirales como, a modo no taxativo, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos como, a modo no taxativo, levamisol e isoprinosina; biológicos como, a modo no taxativo, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas como, a modo no taxativo, tóxicas; y otros agentes inmunológicos como, a modo no taxativo, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- β), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), motivos CpG no metilados que contienen oligonucleótidos y vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas virales y tumorales).

Otros ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: un agonista o antagonista de dopamina, como, a modo no taxativo, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenoldolpam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, como, a modo no taxativo, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, como, a modo no taxativo, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, como, a modo no taxativo, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, como, a modo no taxativo, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune Rho-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxica, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, como, a modo no taxativo, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tiethylperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de estos.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes que presentan lesión/daño del CNS y síndromes relacionados. Los ejemplos

específicos incluyen, a modo no taxativo: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, como, a modo no taxativo, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluidos, a modo no taxativo, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune RHo-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, a modo no taxativo, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de estos; y un agente diurético como, a modo no taxativo, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de agentes activos secundarios adicionales incluyen, a modo no taxativo, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de recaptación de serotonina selectivo, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente de bloqueo del canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un compuesto inmunomodulador secundario, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, a modo no taxativo, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, Levodopa, L-DOPA, cocaína, -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenoldopam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmunoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune Rho-D, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tieliperazina, tioproperazina, tropisetón y una mezcla de estos.

Otros ejemplos de agentes activos secundarios incluyen, a modo no taxativo: interleucinas, como IL-2 (incluida IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la patente de los Estados Unidos No. 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos, como clotrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de heteroarilo y un agente activo secundario a un paciente puede realizarse en forma simultánea o secuencial por las mismas vías de administración o por vías distintas. La adecuación de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Una vía preferida de administración para los compuestos de heteroarilo es la oral. Las vías de administración preferidas para los agentes o ingredientes activos secundarios de la invención son conocidas por los entendidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización, el agente activo secundario se administra por vía intravenosa o subcutánea. En otra realización, el agente activo secundario se administra por vía intravenosa o subcutánea una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico utilizado, del tipo de enfermedad que se está tratando o manejando, de la gravedad y etapa de la enfermedad, y de la(s) cantidad(es) del compuesto de heteroarilo y de cualquier agente activo adicional opcional administrado en forma simultánea al paciente.

Se proporcionan asimismo en la presente compuestos para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o indeseados asociados con la terapia convencional, incluidas, a modo no taxativo, la terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de heteroarilo y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente

antes, durante o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de heteroarilo pueden administrarse a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de las preparaciones, como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, grageas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante procedimientos comúnmente empleados, con el uso de aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, lauril sulfato de talco o sodio), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabén o propilparabén), un estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinil pirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua) y cera base (por ejemplo, manteca de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad eficaz del compuesto de heteroarilo en la composición farmacéutica puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente en una dosificación unitaria para la administración oral y parenteral.

La dosis de un compuesto de heteroarilo que puede administrarse a un paciente es ampliamente variable y puede estar sujeta al juicio del médico. En general, los compuestos de heteroarilo pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente en un paciente, pero las dosis anteriores pueden variar de forma adecuada en función de la edad, el peso corporal y la condición clínica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso, la cantidad de compuesto de heteroarilo administrada dependerá de factores como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se proporcionan en la presente compuestos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita. En una realización particular, los procedimientos divulgados en la presente comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día u 800 mg/día de un compuesto de heteroarilo a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosis unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de heteroarilo.

En una realización particular, se proporciona en la presente una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 100 mg o 400 mg de un compuesto de heteroarilo.

En otra realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1.000 mg o 1.400 mg de un compuesto de heteroarilo.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una realización particular, las dosis de 600 mg o menos se administran como una dosis diaria única y las dosis de más de 600 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, un compuesto de heteroarilo se administra con una comida y agua. En otra

realización, el compuesto de heteroarilo se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

Un compuesto de heteroarilo puede administrarse además en forma intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, mediante inhalación o tópicamente a orejas, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a la discreción del médico y puede depender, en parte, del sitio de la afección médica.

En una realización, se proporcionan en la presente cápsulas que contienen un compuesto de heteroarilo sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, se proporcionan en la presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de heteroarilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de estos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, grageas, supositorios, suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un comprimido o cápsula simple o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, como la sal de hidrócloruro. En general, todas las composiciones se preparan de conformidad con procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de heteroarilo con un portador o diluyente adecuado y el llenado de las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, a modo no taxativo, sustancias en polvo inertes como almidón de diferentes tipos, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión directa, mediante granulación húmeda o mediante granulación seca. Sus formulaciones generalmente incluyen diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En una realización, la composición farmacéutica es una composición libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluidas acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

Puede ser necesario incluir un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y las perforaciones se adhieran al molde. El lubricante puede seleccionarse de sólidos escurridizos como estearato de talco, magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites de vegetales hidrogenados. Los desintegradores de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para partir el comprimido y liberar el compuesto. Estos incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden utilizarse, por ejemplo, almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio de cationes, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellante o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones pueden formularse asimismo como comprimidos masticables, por ejemplo, mediante el uso de sustancias como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un compuesto de heteroarilo como un supositorio, pueden utilizarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar levemente su punto de fusión. Se utilizan ampliamente las bases de supositorios miscibles en agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto del compuesto de heteroarilo puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación adecuada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del compuesto de heteroarilo e incorporarse en un comprimido o una cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica incluye además preparar gránulos de diferentes velocidades de disolución y llenar las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que es resistente a la disolución por un período de tiempo predecible. Aun las preparaciones parenterales pueden prepararse como de acción prolongada mediante la disolución o suspensión del compuesto de heteroarilo en vehículos oleosos o emulsificados que permiten que se disperse lentamente en el suero.

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan a modo ilustrativo, no restrictivo.

5.1 Ejemplos sintéticos

Todos los ejemplos sintéticos, excepto el ejemplo 78, son ejemplos de referencia.

Procedimiento general A. A un vial de vidrio de borosilicato grueso (5-10 mL) se agregó 2-amino-3,5-dibromopirazina, la amina deseada y diisopropiletilamina en n-butanol. El vial de reacción se selló, se colocó en el reactor de microondas y se irradió a 220 °C durante 3.600 s. La solución se condensó bajo presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se repartió y se extrajo con acetato de etilo (2 veces); los productos orgánicos se acumularon, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se condensaron para proporcionar el producto crudo.

Procedimiento General B. Se disolvió el sustrato (1 equiv.) y ácido borónico (1,2 equiv.) en DMF (15 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 2 min. Se agregó una base adecuada en agua (5 mL) y un catalizador de Pd (0,1 equiv.). La solución a continuación se calentó a 85-95 °C bajo nitrógeno. Tras la consumición del material de partida, la solución se condensó bajo presión reducida. El material resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite o se lavó a través de una columna de extracción desechable de SiOH en fase sólida de Bakerbond. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General B. El bromuro, el ácido borónico deseado, el catalizador de Pd, la base acuosa (1M) y el dioxano se calentaron juntos en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 20 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró.

Procedimiento General B2. Se disolvió el sustrato (1 equiv.) y ácido borónico (1,2 equiv.) en DMF (10 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 2 minutos. Se agregó una base adecuada en agua (5 mL) y un catalizador de Pd (0,1 equiv.). La solución a continuación se calentó junta en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 15 minutos. Tras la consumición del material de partida, la solución se condensó bajo presión reducida. El material resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General B3. Se disolvió el sustrato (1 equiv.) y ácido borónico (1,2 equiv.) en DMF (10 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 2 minutos. Carbonato de sodio (1M) (5 mL), acetonitrilo (5 mL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 equiv.). La solución a continuación se calentó junta en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120 °C durante 15 minutos. Tras la consumición del material de partida, la solución se condensó bajo presión reducida. El material resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General C. Se combinó bromuro, el ácido borónico deseado (o éster borónico) y dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) diclorometano en DMF. El fosfato de potasio se disolvió en agua, se agregó a la mezcla de reacción y se dejó agitar a 100 °C durante 16 horas. La solución de reacción se condensó a presión reducida, se diluyó con un 10% de metanol en acetato de etilo y se lavó a través de una columna de extracción desechable de SiOH en fase sólida de Bakerbond. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General D1. A un vial de vidrio de borosilicato grueso (5-10 mL) se agregó sustrato y 1,1'-carbonyldiimidazol, en THF. El vial de reacción se selló, se colocó en el reactor de microondas y se irradió a 180 °C durante 3.600 s. La solución de reacción se condensó a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General D2. A un vial de vidrio de borosilicato grueso (5-10 mL) se agregó sustrato, urea y dimetilformamida. El vial de reacción se selló, se colocó en el reactor de microondas y se irradió a 220 °C durante 2.700 s. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Procedimiento General E. Se calentó una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase el ejemplo 5.C) y la amina deseada en etanol (4 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 4 horas.

Procedimiento General E1. Se calentó una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase el ejemplo 26.E) y la amina deseada (o la sal de amina y trietilamina) en etanol en un reactor de Emrys a 150 °C durante 4 horas. El producto se aisló mediante HPLC semipreparatoria de fase inversa (5-70% acetonitrilo + 0,1% TFA en H₂O + 0,1% TFA, durante 30 minutos). Las fracciones que contienen el producto limpio se pasaron a través de una columna de extracción de fase sólida Phenomenex Strata-X-C para extraer TFA. El producto se liberó de la columna mediante el uso de amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró a presión reducida y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco.

Procedimiento General F. Se disolvió el sustrato (1 equiv.) y trietilamina (20 equiv.) en metanol (3,0 mL) en un tubo sellado y se agitó durante 5 minutos. Se agregó hidrazida (4,0 equiv.) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Tras la consumición del material de partida, la solución se condensó a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

5.1.1 Ejemplo 1

SÍNTESIS DE 1-(4-METOXIBENCIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N²-(4-metoxibencil)pirazina-2,3-diamina. 2-Amino-3,5-dibrompirazina (3,0 g, 11,95 mmol) y 4-metoxibencilamina (2,13 g, 15,53 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (30-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 47% de rendimiento). MS (ESI) m/z 311,2 [M+1]⁺.

B. (3-Amino-6-(5-quinolil)pirazin-2-il)[(4-metoxifenil)metilamina. 6-Bromo-N²-(4-metoxibencil)pirazina-2,3-diamina (0,928 g, 3,00 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,675 g, 3,9 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,306 g, 0,265 mmol), carbonato de potasio (1,10 g, 7,95 mmol), agua (7 ml) y dimetilformamida (35 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano) seguido de la trituración con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,165 g, 15% de rendimiento). MS (ESI) m/z 358,3 [M+1]⁺.

C. 1-(4-Metoxibencil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. (3-Amino-6-(5-quinolil)pirazin-2-il)[(4-metoxifenil)metilamina (0,200 g, 0,560 mmol) y urea (0,67 g, 1,12 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 84% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 384,4 [M+1]⁺.

5.1.2 Ejemplo 2

SÍNTESIS DE (R)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (R)-6-Bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. El compuesto del título se preparó utilizando (R)-α-metilbencilamina (2,28 mL, 17,93 mmol), 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (3,00 g, 11,96 mmol) y n-BuOH (30 mL) como se describe en el Procedimiento General A. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20%-30% EtOAc en hexanos). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron y posteriormente se trituraron a partir de metanol con agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar 1,92 g (6,54 mmol, 55%) de (R)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. MS (ESI) m/z 294,0 [M+1]⁺.

B. (R)-N²-(1-Feniletil)pirazina-2,3-diamina. El compuesto del título se preparó mediante la disolución de (R)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina (1,00 g, 3,37 mmol) en ácido fórmico puro (15 mL) y agregando Pd 10%/C (0,34 mmol). Esta solución se purgó con gas hidrógeno a 1 atm., y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Al completarse, la reacción se filtró a través de celite y se concentró. El material en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar 0,65 g (3,03 mmol, 90%) de (R)-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. MS (ESI) m/z 215,4 [M+1]⁺.

C. (R)-1-(1-Feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. El compuesto del título se preparó utilizando (R)-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina (0,65 g, 3,03 mmol), 1',1'-carbonyldiimidazol (0,62 g, 3,79 mmol) y tetrahidrofuran (10 mL) como se describe en el Procedimiento General D1. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El aceite en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (10-70% EtOAc en hexanos). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar 0,10 g (0,42 mmol, 40%) de (R)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 5,67 (dd, 1H), 1,94 (d, 3H); MS (ESI) m/z 241,3 [M+1]⁺.

5.1.3 Ejemplo 3

SÍNTESIS DE (S)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (S)-6-Bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. El compuesto del título se preparó utilizando (S)-α-metilbencilamina (2,28 mL, 17,93 mmol), 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (3,00 g, 11,96 mmol) y n-BuOH (30 mL) como se describe en el Procedimiento General A. La molécula bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20-30% EtOAc en hexanos). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron y posteriormente se trituraron a partir de metanol con agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar 1,52 g (5,18 mmol, 43%) de (S)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. MS (ESI) m/z 294,0 [M+1]⁺.

B. (S)-N²-(1-Feniletil)pirazina-2,3-diamina. El compuesto del título se preparó mediante la disolución de (S)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina (1,00 g, 3,37 mmol) en ácido fórmico puro (15 mL) y agregando Pd 10%/C (0,34 mmol). Esta solución se purgó con gas hidrógeno a 1 atm., y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Al completarse, la reacción se filtró a través de celite y se concentró. El material en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar 0,47 g (2,19 mmol, 65%) de (S)-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. MS (ESI) m/z 215,4 [M+1]⁺.

C. (S)-1-(1-Feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. El compuesto del título se preparó utilizando (S)-N²-(1-feniletíl)pirazina-2,3-diamina (0,40 g, 1,87 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (0,38 g, 2,33 mmol) y tetrahidrofuran (7 mL) como se describe en el Procedimiento General D1. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El aceite en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (10-70% EtOAc en hexanos). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar 0,18 g (0,74 mmol, 40%) de (S)-1-(1'-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 5,67 (dd, 1H), 1,94 (d, 3H); MS (ESI) m/z 241,3 [M+1]⁺.

5.1.4 Ejemplo 4

SÍNTESIS DE 5-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 5-(5-Quinolil)pirazina-2,3-diamina. (3-Amino-6-(5-quinolil)pirazin-2-il)[(4-metoxi fenil)metilamina (véase Ejemplo 1,B) (0,210 g, 0,588 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (2 mL:2 mL) con PS-tiofenol como un purificador. La solución se calentó hasta 70° C en un tubo sellado durante dos horas, se concentró bajo presión reducida y se diluyó con metanol. La solución de metanol/producto se filtró a través una columna de extracción de fase sólida Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. Se agregó agua adicional al compuesto diluido para inducir la precipitación. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, 57% de rendimiento). MS (ESI) m/z 238,1 [M+1]⁺.

B. 5-(Quinolín-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 5-(5-Quinolil)pirazina-2,3-diamina (0,080 g, 0,337 mmol) y urea (0,061 g, 1,01 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Procedimiento General D2, se agregó agua por porciones al recipiente de reacción para ayudar la precipitación del producto. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,055 g, 62% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (bs, 2H), 8,94 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H). MS (ESI) m/z 264,2 [M+1]⁺.

5.1.5 Ejemplo 5

SÍNTESIS DE 1-(2-HIDROXIETIL)-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 5-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-pirazin-2-ilamina. 5-Bromopirazin-2-amina (5,7 g, 33 mmol), ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico (6,4 g, 33 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,9 g, 1,6 mmol) y carbonato de sodio (99 mL, 99 mmol) se calentaron juntos a 90° C durante 16 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite (4,1 g, 51% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J=1,2, 1H), 8,00 (d, J=1,2, 1H), 7,46 (d, J=2,4, 1H), 7,20 (dd, J=8,1, 2,1, 1H), 7,00 (d, J=8,1, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,9, 6H); MS (ESI) m/z 244,4 [M+1]⁺.

B. 3-Bromo-5-(5-isopropil-2-metoxifenil)-pirazin-2-ilamina. Se disolvió 5-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-pirazin-2-ilamina (4,1 g, 16,8 mmol) en DMSO (20 mL) y se agitó sobre un baño de agua. Se agregó N-bromosuccinimida (3,6 g, 20,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. Se filtró una emulsión sólida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido color beige (4 g, 74% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,3, 1H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 7,05 (d, J=8,6, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8, 6H); MS (ESI) m/z 322,0, 324,1 [M+1]⁺.

C. N-bis-Boc-3-Bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina. Se calentaron 3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (1 g, 3,1 mmol), dicarbonato de di-t-Butilo (1,6 g, 8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (38 mg, 0,3 mmol) y acetonitrilo (15 mL) hasta 50° C durante 30 minutos. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite amarillo (1,6 g, 99% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,4, 1H), 7,42 (dd, J=9,0, 2,7, 1H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 1,40 (s, 18H), 1,22 (d, J=6,8, 6H). MS (ESI) m/z 424,5 [M+1]⁺.

D. 1-(2-Hidroxietil)-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (150 mg, 0,29 mmol), 2-hidroxietilamina (0,177 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (20 mg, 21% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,50 (d, J=2,3, 1H), 7,21 (dd, J=8,5, 2,4, 1H), 7,02 (d, J=8,4, 1H), 4,81 (t, J=6,0, 1H), 3,87 (t, J=6,0, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (q, J=5,9, 2H), 2,85 (s, 1H), 1,16 (d, J=6,8, 6H); MS (ESI) m/z 329,3 [M+1]⁺.

5.1.6 Ejemplo 6

SÍNTESIS DE 1-((R)-1,2-DIMETIL-PROPI)-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-((R)-1,2-Dimetil-propil)-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-il amina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol) y (R)-1,2-dimetil-propilamina (0,336 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (36 mg, 35% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,3, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,2, 1H), 7,08 (d, J=8,4, 1H), 4,11 (dq, J=9,6, 6,9, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,8, 3H), 1,22 (d, J=7,0, 6H), 1,02 (d, J=6,8, 3H), 0,77 (d, J=6,6, 3H); MS (ESI) m/z 355,4 [M+1]⁺.

5.1.7 Ejemplo 7

SÍNTESIS DE 6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1-(S)-TETRAHIDRO-FURAN-3-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 6-(5-Isopropil-2-metoxi-fenil)-1-(S)-tetrahidro-furan-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), sal tosilato de (S)-3-aminotetrahydrofuran (0,75 g, 2,9 mmol), trietilamina (1 mL) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (44 mg, 43% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,5, 1H), 7,20 (dd, J=8,7, 2,2, 1H), 7,02 (d, J=8,6, 1H), 3,85-3,97 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,85 (dt, J=13,7, 6,9, 1H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,17 (d, J=7,0, 6H); MS (ESI) m/z 355,5 [M+1]⁺.

5.1.8 Ejemplo 8

SÍNTESIS DE 1-((S)-1,2-DIMETIL-PROPI)-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-((S)-1,2-Dimetil-propil)-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), (S)-1,2-dimetil-propilamina (0,336 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (56 mg, 55% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,3, 1H), 7,26 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 7,08 (d, J=8,6, 1H), 4,10 (dq, J=9,5, 7,0, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,0, 3H), 1,22 (d, J=6,8, 6H), 1,02 (d, J=6,6, 3H), 0,77 (d, J=6,6, 3H). MS (ESI) m/z 355,4 [M+1]⁺.

5.1.9 Ejemplo 9

SÍNTESIS DE 6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1-(R)-TETRAHIDRO-FURAN-3-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 6-(5-Isopropil-2-metoxi-fenil)-1-(R)-tetrahidro-furan-3-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-il amina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), (R)-3-aminotetrahydrofuran tosilato (0,75 g, 2,9 mmol), trietilamina (1 mL) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (31 mg, 30% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,5, 1H), 7,19 (dd, J=8,9, 2,4, 1H), 7,02 (d, J=8,6, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,16 (q, J=7,5, 1H), 3,85-3,97 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,8, 6H); MS (ESI) m/z 355,5 [M+1]⁺.

5.1.10 Ejemplo 10

SÍNTESIS DE 1-CICLOPENTILMETIL-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-Ciclopentilmetil-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), ciclopentilmetilamina (0,287 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El

producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (77 mg, 75% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,60 (d, J=2,5, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,6, 1H), 7,08 (d, J=8,5, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (d, J=7,4, 2H), 2,45 (d, J=7,1, 1H), 1,58-1,70 (m, 4H), 1,53 (d, J=9,3, 2H), 1,38 (d, J=4,4, 2H), 1,22 (d, J=6,9, 6H); MS (ESI) m/z 367,5 [M+1]⁺.

5.1.11 Ejemplo 11

SÍNTESIS DE 1-CICLOHEXILMETIL-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 10 A. 1-Ciclohexilmetil-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), ciclohexilmetilamina (0,287 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (76 mg, 74% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, J=2,5, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,6, 1H), 7,08 (d, J=8,5, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, J=7,4, 2H), 2,90 (d, J=7,1, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 5H), 1,0-1,3 (m, 11H); MS (ESI) m/z 381,3 [M+1]⁺.

5.1.12 Ejemplo 12

SÍNTESIS DE 1-(2,2-DIMETIL-PROPI)-6-(5-ISOPROPIL-2-METOXI-FENIL)-1,3-DIHIIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 20 A. 1-(2,2-Dimetil-propil)-6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron N-Bis-Boc-3-bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), 2,2-dimetil-propilamina (0,341 mL, 2,9 mmol) y etanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (69 mg, 67% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,5, 1H), 7,19 (dd, J=8,8, 2,3, 1H), 7,01 (d, J=8,4, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (d, J=7,0, 6H), 0,96 (s, 9H); MS (ESI) m/z 355,4 [M+1]⁺.

5.1.13 Ejemplo 13

SÍNTESIS DE 1-ISOPROPIL-6-(3-ISOPROPIL-FENIL)-1,3-DIHIIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 30 A. 5-Bromo-3-isopropil-pirazina-2,3-diamina. 2-Amino-3,5-dibromo-pirazina (0,9 g, 3,5 mmol) y isopropilamina (1 g, 18 mmol) se calentaron juntos a 150° C durante 16 horas. El Intermediario se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite color oscuro (0,56 g, 69% de rendimiento). MS (ESI) m/z 233,1 [M+1]⁺.
- 35 B. 6-Bromo-1-isopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se agregó 5-Bromo-3-isopropil-pirazina-2,3-diamina con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,86 g, 5,3 mmol) y DMSO (3 mL) y se calentó en un reactor de microondas Emrys a 150° C durante 1 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (370 mg, 60% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,1 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,55 (q, J=6,8, 1H), 1,46 (d, J=6,8, 6H); MS (ESI) m/z 259,1 [M+1]⁺.
- 40 C. 1-Isopropil-6-(3-isopropil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. 6-Bromo-1-isopropil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona (65 mg, 0,4 mmol), ácido 3-isopropilfenilborónico (0,92 mg, 0,4 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (42 mg, 0,036 mmol) y carbonato de sodio (2,1 mL, 1M, 2,1 mmol) y dioxano (6 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B2. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (24 mg, 23% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (d, J=6,8, 1H), 7,40 (t, J=7,7, 1H), 7,28 (d, J=7,5, 1H), 4,66 (q, J=6,9, 1H), 2,98 (q, J=6,9, 1H), 1,55 (d, J=6,9, 6H), 1,25 (d, J=6,9, 6H); MS (ESI) m/z 297,3 [M+1]⁺.

5.1.14 Ejemplo 14

SÍNTESIS DE (R)-1-(2-HIDROXI-1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (R)-2-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)-2-feniletanol. Se hicieron reaccionar 2-Amino-3,5-dibromo pirazina (1,0 g, 3,98 mmol) y (R)-(-)-2-fenilglicinol (1,09 g, 7,96 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se

purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos, columna 25M) para proporcionar el compuesto del título (0,700 g, 57% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,2 [M+1]⁺, 311,2[M+2]⁺.

B. (R)-2-(3-Amino-6-(quinolin-5-il)pirazin-2-ilamino)-2-feniletanol. Se hicieron reaccionar (R)-2-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)-2-feniletanol (0,700 g, 2,26 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,431 g, 2,48 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,287 g, 0,226 mmol), carbonato de potasio (1,24 g, 9,04 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (35 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,546 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) m/z 358,3 [M+1]⁺.

C. (R)-1-(2-Hidroxi-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. (R)-2-(3-Amino-6-(quinolin-5-il)pirazin-2-ilamino)-2-feniletanol (0,546 g, 1,53 mmol) y urea (0,183 g, 3,05 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,150 g, 26% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,51 (t, 3H), 7,39 (m, 3H), 5,65 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 384,3 [M+1]⁺.

5.1.15 Ejemplo 15

SÍNTESIS DE (S)-1-(2-HIDROXI-1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (S)-2-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)-2-feniletanol. Se hicieron reaccionar 2-Amino-3,5-dibromo pirazina (1,0 g, 3,98 mmol) y (S)-(+)-2-fenilglicinol (1,09 g, 7,96 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos, columna 25M) para proporcionar el compuesto del título (0,882 g, 72% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,2 [M+1]⁺, 311,2 [M+2]⁺.

B. (S)-2-(3-Amino-6-(quinolin-5-il)pirazin-2-ilamino)-2-feniletanol. Se hicieron reaccionar (S)-2-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)-2-feniletanol (0,882 g, 2,26 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,544 g, 2,48 mmol) tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,331 g, 0,287 mmol), carbonato de potasio (1,25 g, 9,08 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-10% metanol/diclorometano, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,524 g, 51% de rendimiento). MS (ESI) m/z 358,3 [M+1]⁺.

C. (S)-1-(2-Hidroxi-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar (S)-2-(3-Amino-6-(quinolin-5-il)pirazin-2-ilamino)-2-feniletanol (0,524 g, 1,46 mmol) y urea (0,176 g, 2,93 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,103 g, 18% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,51 (t, 3H), 7,39 (m, 3H), 5,67 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384,4 [M+1]⁺.

5.1.16 Ejemplo 16

SÍNTESIS DE 1-(DIFENILMETIL)-6-(5-QUINOLIL)-4-IMIDAZOLINO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. (3-Amino-6-bromopirazin-2-il)(difenilmetil)amina. Se hicieron reaccionar 2-Amino-3,5-dibromopirazina (1,0 g, 3,98 mmol) y aminodifenilmetano (1,82 g, 10,0 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (5-70% de acetato de etilo en hexanos, columna 25M) para proporcionar el compuesto del título (1,00 g, 71% de rendimiento). MS (ESI) m/z 355,3 [M+1]⁺, 357,3 [M+2]⁺.

B. (3-Amino-6-(5-quinolil)pirazin-2-il)(difenilmetil)amina. Se hicieron reaccionar (3-Amino-6-bromopirazin-2-il)(difenilmetil)amina (1,0 g, 2,82 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,537 g, 3,1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,325 g, 0,282 mmol), carbonato de potasio (1,55 g, 11,28 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (35 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (10-100% de acetato de etilo/hexanos, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,539 g, 47% de rendimiento). MS (ESI) m/z 404,6 [M+1]⁺.

C. 1-(Difenilmetil)-6-(5-quinolil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona. (3-Amino-6-(5-quinolil)pirazin-2-il)(difenilmetil)amina (0,539 g, 1,33 mmol) y urea (0,160 g, 2,67 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con metanol:acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,195 g, 34% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (m, 1H); MS (ESI) m/z 430,3 [M+1]⁺.

5.1.17 Ejemplo 17

SÍNTESIS DE (S)-1-(1-FENILPROPIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (S)-6-bromo-N²-(1-fenilpropil)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar 2-Amino-3,5-dibromopirazina (1,0 g, 3,98 mmol) y (S)-(-)-α-etilbencilamina (2,15 g, 15,93 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (10-80% de acetato de etilo/hexanos, columna 25S)

para proporcionar el compuesto del título (0,560 g, 47% de rendimiento). MS (ESI) m/z 307,4 [M+1]⁺, 309,4[M+2]⁺.

B. (S)-N²-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar (S)-6-Bromo-N²-(1-fenilpropil)pirazina-2,3-diamina (0,560 g, 1,83 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,348 g, 2,01 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,211 g, 0,183 mmol), carbonato de potasio (1,01 g, 7,32 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-10% metanol/diclorometano, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,500 g, 77% de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,3 [M+1]⁺.

C. (S)-1-(1-Fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar (S)-N²-(1-Fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina (0,500 g, 1,40 mmol) y urea (0,170 g, 2,81 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,195 g, 36% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 0,981 (t, 3H), 2,39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 382,5 [M+1]⁺.

5.1.18 Ejemplo 18

15 SÍNTESIS DE (R)-1-(1-FENILPROPILO)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (R)-6-bromo-N²-(1-fenilpropil)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar 2-Amino-3,5-dibrompirazina (1,0 g, 3,98 mmol) y (R)-(+)-α-etilbencilamina (2,15 g, 15,93 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (10-80% de acetato de etilo/hexanos, columna 25S) para proporcionar el compuesto del título (0,440 g, 36% de rendimiento). MS (ESI) m/z 307,4 [M+1]⁺, 309,4 [M+2]⁺.

B. (R)-N²-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar (R)-6-Bromo-N²-(1-fenilpropil)pirazina-2,3-diamina (0,440 g, 1,43 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,273 g, 1,58 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,165 g, 0,143 mmol), carbonato de potasio (0,789 g, 5,72 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-10% metanol/diclorometano, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,476 g, 93% de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,4 [M+1]⁺.

C. (R)-1-(1-Fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar (R)-N²-(1-Fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina (0,476 g, 1,34 mmol) y urea (0,160 g, 2,68 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,105 g, 20% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 0,981 (t, 3H), 2,39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 382 [M+1]⁺.

5.1.19 Ejemplo 19

SÍNTESIS DE 6-(5-ISOPROPIL-2-METOXIFENIL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar N-Bis-Boc-3-Bromo-5-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 5,C) (150 mg, 0,29 mmol), hidrocloreuro de tetrahidro-piran-3-ilamina (0,395 g, 2,9 mmol) y trietilamina (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General E. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con metanol 50% en H₂O para proporcionar un sólido blanco (53 mg, 50% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,5, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,3, 1H), 7,09 (d, J=8,5, 1H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,05 (t, J=10,7, 1H), 3,86-3,95 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,93 (dd, J=13,8, 6,8, 1H), 1,23 (d, J=6,9, 6H), 2,60 (dd, J=12,1, 5,2, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 1,77 (s, 2H); MS (ESI) m/z 369,0 [M+1]⁺.

5.1.20 Ejemplo 20

45 SÍNTESIS DE (S)-1-METIL-3-(1-FENILETIL)-5-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (S)-6-Bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. El compuesto del título se preparó utilizando (S)-6-bromo-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina (véase Ejemplo 3,A) (0,50 g, 1,71 mmol), 1',1'-carbonildiimidazol (0,35 g, 2,13 mmol) y tetrahidrofuran (7 mL) como se describe en el Procedimiento General D1. El material en bruto se disolvió en metanol (5 mL) y el producto se trituró con H₂O mientras se sometía a sonicación. El precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 0,34 g (1,07 mmol, 62%) de (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. MS (ESI) m/z 319,4 [M+1]⁺.

B. (S)-5-Bromo-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A una solución de (S)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,300 g, 0,943 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se agregó carbonato de cesio (sobrante) seguido de dimetilsulfato (0,130 g, 1,03 mmol). La solución se calentó hasta 55° C en un tubo

con tapa de rosca. Después de una hora, la solución se filtró para eliminar las sales de carbonato de cesio. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (5-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,306 g, 83% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 5,77 (q, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,04 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CHCl_3) δ 52,6 (C=O); MS (ESI) m/z 333,3 $[\text{M}+1]^+$, 335,3 $[\text{M}+2]^+$.

C. (S)-1-Metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar (S)-5-Bromo-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,276 g, 0,831 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,158 g, 0,914 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,096 g, 0,083 mmol), carbonato de potasio (0,458 g, 3,32 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó mediante HPLC preparativa (5-70% acetonitrilo/agua, 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 43% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 5,85 (q, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,01 (d, 3H); MS (ESI) m/z 382,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.21 Ejemplo 21

SÍNTESIS DE (R)-1-METIL-3-(1-FENILETIL)-5-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (R)-5-Bromo-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A una solución de (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,360 g, 1,13 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se agregó carbonato de cesio (sobrante) seguido de dimetilsulfato (0,150 g, 1,13 mmol). La solución se calentó hasta 55° C en un tubo con tapa de rosca. Después de una hora, la solución se filtró para eliminar las sales de carbonato de cesio. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (5-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,306 g, 83% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 5,77 (q, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,04 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CHCl_3) δ 52,6 (C=O); MS (ESI) m/z 333,3 $[\text{M}+1]^+$, 335,3 $[\text{M}+2]^+$.

B. (R)-1-Metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar (R)-5-Bromo-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,283 g, 0,849 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,161 g, 0,933 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,161 g, 0,933 mmol), carbonato de potasio (0,468 g, 3,39 mmol), agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificó mediante HPLC preparativa (5-70% acetonitrilo/agua, 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título (0,137 g, 42% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 5,85 (q, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,01 (d, 3H); MS (ESI) m/z 382,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.22 Ejemplo 22

SÍNTESIS DE 1-CICLOPENTILMETIL-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHI-DRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. Quinolin-5-il trifluorometanosulfonato. Se disolvió Quinolin-5-ol (5 g, 34 mmol) en piridina (5,6 mL, 69 mmol) y diclorometano (100 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo mientras se agregaba anhídrido trifluorometanosulfónico (7 mL, 41 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua. La reacción se extrajo con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto como un aceite amarillo (9,5 g, 100% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (dd, $J=4,4$, 1,6, 1H), 8,42 (dt, $J=8,4$, 1,2, 1H), 8,21 (dt, $J=8,8$, 0,8, 1H), 7,93 (dd, $J=8,0$, 1H), 7,82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 278,0 $[\text{M}+1]^+$.

B. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina. Se calentaron Quinolin-5-il trifluorometano sulfonato (9,5 g, 34 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,2 g, 51 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenil fosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano (753 mg, 1 mmol), trietilamina (14 mL, 102 mmol) y dioxano (100 mL) a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto como un aceite amarillo (7,0 g, 80% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, $J=9,3$, 1H), 8,93 (dd, $J=4,1$, 1,9, 1H), 8,15 (d, $J=8,2$, 1H), 8,06 (dd, $J=6,9$, 1,4, 1H), 7,78 (dd, $J=8,5$, 6,9, 1H), 7,61 (dd, $J=8,5$, 4,1, 1H), 1,39 (s, 12H); MS (ESI) m/z 256,4 $[\text{M}+1]^+$.

C. 5-(Quinolin-5-il)pirazin-2-amina. una solución 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (5,5 g, 21 mmol), 5-bromopirazin-2-amina (3,8 g, 21 mmol), tetrakis(trifenil fosfina)paladio(0) (1,2 g, 1 mmol) y carbonato de sodio (63 mL, 1M, 63 mmol), en dioxano (240 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc y agua. Una emulsión que se formó durante la extracción se filtró y se secó para proporcionar un sólido rojo (3,2 g, 67% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1H), 8,60 (d, $J=8,5$, 1H), 8,24 (d, $J=1,4$, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 223,2 $[\text{M}+1]^+$.

D. 3-Bromo-5-(quinolin-5-il)pirazin-2-amina. Se agitó una solución de 5-(quinolin-5-il)pirazin-2-amina (1,1 g, 5 mmol) y N-bromosuccinimida (882 mg, 5 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (300 mL) y después se filtró a través de celite. El filtrado se ajustó hasta un pH de 8 con bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y después se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas y el sólido precipitado que se formó se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar un sólido anaranjado (300

mg, 20% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (d, $J=3,2$, 1H), 8,56 (d, $J=8,4$, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,2$, 1H), 7,73 (d, $J=6,8$, 1H), 7,57 (dd, $J=8,8$, 4,0, 1H), 6,98 (s, 2H); MS (ESI) m/z 301,4 $[\text{M}+1]^+$.

E. N-Bis-Boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina. Se calentaron 3-Bromo-5-(quinolin-5-il)pirazin-2-amina (1,5 g, 5,0 mmol), dicarbonato de di-*t*-Butilo (2,7 g, 12,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (61 mg, 0,5 mmol) y acetonitrilo (15 mL) hasta 50° C durante 30 minutos. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido amarillo (2,4 g, 96% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 9,02 (dd, $J=4,1$, 1,4, 1H), 8,49 (d, $J=8,5$, 1H), 8,25 (d, $J=8,0$, 1H), 7,91-8,02 (m, 2H), 7,68 (dd, $J=8,7$, 4,3, 1H), 1,43 (s, 18H); MS (ESI) m/z 501,3 $[\text{M}+1]^+$.

F. 1-Ciclopentilmetil-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (150 mg, 0,29 mmol), hidrocloreuro de ciclopentilmetilamina (268 mg, 2 mmol) y trietilamina en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 25 mg (36% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1H), 8,54-8,61 (m, 2H), 8,12 (d, $J=8,2$, 1H), 7,77-7,90 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 4H), 1,15-1,30 (m, 2H); MS (ESI) m/z 346,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.23 Ejemplo 23

SÍNTESIS DE 1-[1-(2-FLUORO-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-[1-(2-Fluoro-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(2-fluoro-fenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 55 mg (36% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,94 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1H), 8,33 (d, $J=8,0$, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 5,94 (q, $J=7,1$, 1H), 1,90 (d, $J=7,1$, 3H); MS (ESI) m/z 386,0 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.24 Ejemplo 24

SÍNTESIS DE 1-[1-(4-FLUORO-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 75 mg (49% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,91-9,01 (m, 1H), 8,32 (d, $J=8,5$, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$, 1H), 7,80-7,91 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,19 (t, $J=8,9$, 2H), 5,72 (q, $J=7,2$, 1H), 1,91 (d, $J=7,1$, 3H); MS (ESI) m/z 385,9 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.25 Ejemplo 25

SÍNTESIS DE 1-[1-(3-FLUORO-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-[1-(3-Fluoro-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(3-fluoro-fenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 53 mg (69% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,75 (dd, $J=7,1$, 1,3, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 5,73 (q, $J=7,4$, 1H), 1,91 (d, $J=7,2$, 3H); MS (ESI) m/z 386,1 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.26 Ejemplo 26

SÍNTESIS DE 1-[1-(3-METOXI-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-[1-(3-Metoxi-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(3-metoxifenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 44 mg (38% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (dd, $J=4,1$, 1,8, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, $J=7,1$, 1,3, 1H), 7,42 (dd, $J=8,6$, 4,1, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 5,67 (q, $J=7,3$, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,92 (d, $J=7,2$, 3H); MS (ESI) m/z 398,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.27 Ejemplo 27

SÍNTESIS DE 1-[1-(4-METOXI-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 1-[1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-

bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 44 mg (38% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,4, 1H), 7,85 (dd, J=8,4, 7,2, 1H), 7,75 (dd, J=7,2, 1,2, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 4,1, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 5,67 (q, J=7,2, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,91 (d, J=7,2, 3H); MS (ESI) m/z 397,9 [M+1]⁺.

5.1.28 Ejemplo 28

SÍNTESIS DE 6-QUINOLIN-5-IL-1-(TETRAHIDRO-PIRAN-3-IL)-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 6-Quinolin-5-il-1-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol), hidrocloreto de tetrahidro-piran-3-ilamina (278 mg, 2 mmol) y trietilamina (1 mL) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 21 mg (21% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,96 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,61 (d, J=8,0, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 7,87 (dd, J=8,4, 7,0, 1H), 7,78 (dd, J=7,1, 1,3, 1H), 7,58 (dd, J=8,6, 4,1, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,82 (dd, J=11,0, 4,0, 1H), 3,21 (td, J=11,6, 2,8, 1H), 2,54 (d, J=4,7, 1H), 1,99 (d, J=12,1, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 348,4 [M+1]⁺.

5.1.29 Ejemplo 29

SÍNTESIS DE 1-((1s,4s)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-((1s,4s)-4-Hidroxíciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol), hidrocloreto de (1s,4s)-4-aminociclohexanol (278 mg, 2 mmol) y trietilamina (1 mL) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 50 mg (35% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,96 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,58-8,62 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,78 (dd, J=7,2, 1,2, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 4,1, 1H), 4,62 (d, J=4,5, 1H), 4,21 (tt, J=12,3, 4,3, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 2H), 1,91 (d, J=10,9, 2H), 1,81 (d, J=11,7, 2H), 1,24-1,34 (m, 2H); MS (ESI) m/z 362,0 [M+1]⁺.

5.1.30 Ejemplo 30

SÍNTESIS DE 1-((1r,4r)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-((1r,4r)-4-Hidroxíciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol), hidrocloreto de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (278 mg, 2 mmol) y trietilamina (1 mL) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 55 mg (38% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7, 1H), 8,66 (dd, J=8,8, 1,3, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,55 (dd, J=8,8, 4,1, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 2,64-2,75 (m, 2H), 1,76 (d, J=12,3, 2H), 1,47-1,58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 362,4 [M+1]⁺.

5.1.31 Ejemplo 31

SÍNTESIS DE 6-(5-ISOQUINOLIL)-1-(FENILETIL)-4-IMIDAZOLINO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 6-Bromo-N²-(1-feniletíl)pirazina-2,3-diamina. Se agregó α-Metilbencilamina (1,3 mL, 10,21 mmol) a 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (2,00 g, 7,97 mmol) en N-BuOH (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 220° C durante 4500 s en el reactor de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se condensó a un aceite marrón. La purificación utilizando gel de sílice cromatografía ultrarrápida en columna (10-80% EtOAc en hexanos) proporcionó 1,65 g (5,62 mmol, 71%) de 6-bromo-N²-(1-feniletíl)pirazina-2,3-diamina. MS (ESI) m/z 293,0 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó 1,1'-carbonildi-imidazol (1,14 g, 7,04 mmol) a 6-bromo-N²-(1-feniletíl)pirazina-2,3-diamina (1,65 g, 5,63 mmol) y se disolvió en THF (15 mL). La mezcla resultante se calentó durante 3600 s a 180° C en el reactor de microondas Emrys Optimizer. La reacción se condensó a un aceite marrón. El aceite en bruto se recogió en una cantidad mínima de metanol, y mientras se sometía a sonicación, se agregó agua para inducir la precipitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 1,54 g (4,83 mmol, 86%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 319,1 [M+1]⁺.

C. 6-(5-Isoquinolil)-1-(feniletíl)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de 6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,5 g, 1,567 mmol), ácido isoquinolina-5-borónico (0,4 g, 2,35 mmol), fosfato de potasio (1,6 g, 7,8 mmol) y complejo de cloruro de metileno de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,13 g, 0,16 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se calentó a 130° C durante 1 hora en un reactor de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 20-100% de acetato de etilo en hexanos). El material resultante se purificó adicionalmente utilizando cromatografía en columna (SiO_2 , 2% de metanol en cloruro de metileno). Las fracciones puras se combinaron, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido resultante se sonicó en presencia de acetonitrilo. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título, 99,9% de pureza, (33,7 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,32 (d, $J=6,2$, 1H), 8,18 (señales sobrepuestas, 2H), 7,93 (dd, $J=7,1$, 1,2 1H), 7,82 (d, $J=6,1$, 1H), 7,78 (dd, $J=8,2$, 7,2, 1H), 7,51 (d, $J=6,6$, 2H), 7,34 (m, 3H), 5,83 (q, $J=7,22$, 1H), 2,03 (d, $J=7,22$, 3H); MS (ESI) m/z 368,1 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.32 Ejemplo 32

SÍNTESIS DE 1-[1-(4-CLORO-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 10 A. 1-[1-(4-Cloro-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(4-clorofenil)-etilamina (278 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 49 mg (42% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,29 (s, 1H), 8,94 (dd, $J=4,1$, 1,8, 1H), 8,29 (dd, $J=9,2$, 1,2, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$, 1H), 7,84 (dd, $J=8,4$, 7,2, 1H), 7,75 (dd, $J=7,1$, 1,3, 1H), 7,40-7,46 (m, 5H), 5,68-5,74 (m, 1H), 1,90 (d, $J=7,2$, 3H); MS (ESI) m/z 402,3 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.33 Ejemplo 33

SÍNTESIS DE 1-[1-(4-METANOSULFONIL-FENIL)-ETIL]-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 20 A. 1-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-etil]-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamina (400 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 33 mg (37% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,31 (s, 1H), 8,88 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,4$, 1H), 7,89 (dt, $J=8,6$, 2,0, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, $J=7,1$, 1,3, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$, 2H), 7,40 (dd, $J=8,6$, 4,1, 1H), 5,78 (q, $J=7,3$, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,92 (d, $J=7,2$, 3H); MS (ESI) m/z 446,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.34 Ejemplo 34

SÍNTESIS DE 1-(1-PIRIDIN-4-IL-ETIL)-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

- 30 A. 1-(1-Piridin-4-il-etil)-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-piridin-4-il-etilamina (250 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 15 mg (20% de rendimiento) de sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,30 (s, 1H), 8,87 (d, $J=3,9$, 1H), 8,52 (d, $J=6,1$, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,4$, 1H), 7,79 (t, $J=7,7$, 1H), 7,70 (d, $J=7,0$, 1H), 7,37 (d, $J=6,1$, 2H), 7,33 (dd, $J=8,7$, 4,2, 1H), 5,69 (d, $J=7,2$, 1H), 1,86 (d, $J=7,2$, 3H); MS (ESI) m/z 369,4 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.35 Ejemplo 35

SÍNTESIS DE 5-METIL-1-((S)-1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 40 A. 6-Metilpirazina-2-ilamina. A una solución que contenía 6-cloro-2-pirazinaamina (5,0 g, 38,75 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) se agregó [1,3-bis(difenilfosfino)Ni(II)] Cl_2 (2,10 g, 38,76 mmol), seguido de la adición por goteo de dimetilzinc en tolueno (38,75 mL, 2,0 M, 77,50 mmol), durante 15 min. La solución se dejó en agitación a 105° C durante 16 horas. La solución se condensó bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite para eliminar las sales de níquel. La suspensión resultante se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-8% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (1,18 g, 28% de rendimiento). MS (ESI) m/z 110,3 $[\text{M}+1]^+$.

- 45 B. 3,5-Dibromo-6-metilpirazina-2-ilamina. Se combinaron 6-Metilpirazina-2-ilamina (1,18 g, 10,82 mmol) y piridina (1,79 g, 22,72 mmol) en cloroformo (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregó por goteo bromo (3,63 g, 22,72 mmol) en cloroformo (5 mL) durante 5 minutos. Al consumirse el material de partida, como lo indicó la TLC, la solución de reacción se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,70 g, 95% de rendimiento). MS (ESI) m/z 268,0 $[\text{M}+2]^+$.

- 50 C. (S)-6-Bromo-5-metil- N^2 -(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. 3,5-Dibromo-6-metilpirazina-2-ilamina (1,45 g, 5,45 mmol) y (S)-(-)- α -metilbencilamina (1,65 g, 13,62 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (5-75% de acetato de etilo en hexanos, columna 40M) para proporcionar el compuesto del título (0,975 g, 65% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,4 $[\text{M}+2]^+$.

- D. 5-Metil- N^2 -((S)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina. Una solución de (S)-6-bromo-5-metil- N^2 -(1-

feniletil)pirazina-2,3-diamina (0,975 g, 3,19 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,606 g, 3,50 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,368 g, 0,319 mmol) y carbonato de potasio (1,76 g, 12,76 mmol) en agua (8 mL) y dimetilformamida (30 mL) se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano, columna 40M). El sólido resultante se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 18% de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,5 $[M+1]^+$.

E. 5-Metil-1-((S)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 5-Metil-N²-((S)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina (0,200 g, 0,563 mmol) y urea (0,067 g, 1,12 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D2 y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano, columna 25M) para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 30% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (bs, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 5,63 (q, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,85 (d, 3H); MS (ESI) m/z 382,5 $[M+1]^+$.

5.1.36 Ejemplo 36

SÍNTESIS DE 5-METIL-1-((R)-1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (R)-6-Bromo-5-metil-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar 3,5-Dibromo-6-metilpirazina-2-ilamina (véase Ejemplo 35,B) (0,900 g, 3,38 mmol) y (R)-(+)- α -metilbencilamina (1,63 g, 13,52 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (5-80% de acetato de etilo en hexanos, columna 40S) para proporcionar el compuesto del título (0,534 g, 52% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,4 $[M+2]^+$.

B. 5-Metil-N²-((R)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar (R)-6-Bromo-5-metil-N²-(1-feniletil)pirazina-2,3-diamina (0,534 g, 1,74 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,331 g, 1,91 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,20 g, 0,175 mmol) y carbonato de potasio (0,96 g, 6,96 mmol) en agua (4 mL) y dimetilformamida (15 mL) de conformidad con el Procedimiento General B y se purificaron mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano, columna 40M) y el sólido resultante se trituró con agua/metanol para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) m/z 356,4 $[M+1]^+$.

C. 5-Metil-1-((R)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 5-Metil-N²-((R)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)pirazina-2,3-diamina (0,418 g, 1,11 mmol) y urea (0,141 g, 2,35 mmol) de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se diluyó con metanol y se trituró con agua mientras se sometía a sonicación. El precipitado resultante se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (0,142 g, 32% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,10 (bs, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 5,63 (q, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,85 (d, 3H). MS (ESI) m/z 382,5 $[M+1]^+$.

5.1.37 Ejemplo 37

SÍNTESIS DE 1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(1-Feniletil)-6-(quinolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. El compuesto del título se preparó utilizando 6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 31,B) (0,50 g, 1,57 mmol), ácido 4-quinolinaborónico (0,27 g, 1,89 mmol), carbonato de potasio (1,00 g, 4,71 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,13 g, 0,16 mmol), dimetilformamida (7 mL) y agua (4 mL) como se describe en el Procedimiento General B. El material en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (20-70% EtOAc en hexanos). Las fracciones limpias se combinaron y se condensaron para proporcionar 0,1 g (0,27 mmol, 17%) de 1-(1-feniletil)-6-(quinolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 2,03 (d, 3H); MS (ESI) m/z 368,4 $[M+1]^+$; p.f. 252-254° C.

5.1.38 Ejemplo 38

SÍNTESIS DE 6-(2-FLUOROFENIL)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(2-Fluorofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar una solución de 6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 31,B) (0,125 g, 0,393 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,065 g, 0,470 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,032 g, 0,039 mmol) y fosfato de potasio (0,333 g, 1,57 mmol) en agua (0,6 mL) y dimetilformamida (2 mL) de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó mediante HPLC preparativa (10-100% acetonitrilo/agua, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 38% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,45 (t, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 5,77 (q, 1H), 2,00 (d, 3H). MS (ESI) m/z 335,1 $[M+1]^+$.

5.1.39 Ejemplo 39**SÍNTESIS DE 1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-6-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(6-quinolil)-1,3,2-dioxaborolano. A una suspensión de 6-bromo quinolina (0,9 g, 4,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,85 g, 34,8 mmol) y acetato de potasio (2,56 g, 5,22 mmol) en DMF (50 mL) se agregó [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) diclorometano aducto (355 mg, 0,435 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas Emrys Optimizer a 100° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 99% de rendimiento). MS (ESI) m/z 256,5 [M+1]⁺.

B. 1-(1-Feniletil)-6-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 35,B) (0,5 g, 1,567 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-quinolil)-1,3,2-dioxaborolano (0,6 g, 2,35 mmol), fosfato de potasio (1,6 g, 7,8 mmol) y aducto de diclorometano [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,13 g, 0,16 mmol) en 10:1 DMF:agua (10 mL) se calentó a 130° C durante 1 hora en el reactor de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó utilizando cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 nHexano:acetato de etilo). Purificación adicional utilizando cromatografía en columna (SiO₂, 2% de metanol en cloruro de metileno) seguido del pasado a través de una columna C18 utilizando acetonitrilo como eluyente, proporcionó el compuesto del título, 98,9% de pureza, (3 mg, 0,5%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (dd, J=4,3, 1,6, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,9, 1H), 8,46 (d, J=7,2, 1H), 8,41 (dd, J=8,9, 2,2, 1H), 8,11 (d, J=8,8, 1H), 7,59 (señales sobrepuestas, 3H), 7,35 (t, J=7,7, 2H), 7,28 (t, J=7,2, 1H), 5,87 (q, J=7,4, 1H), 2,03 (d, J=7,4, 3H); MS (ESI) m/z 368,3 [M+1]⁺.

5.1.40 Ejemplo 40**SÍNTESIS DE 1-PIPERIDIN-4-ILMETIL-6-QUINOLIN-5-IL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA**

A. 1-Piperidin-4-ilmetil-6-quinolin-5-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2, la reacción se trituró con 1:1 DMSO:metanol para proporcionar 19 mg (26% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,2, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,73 (dd, J=7,2, 1,2, 1H), 7,51 (dd, J=8,8, 4,1, 1H), 3,68 (d, J=6,8, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 2H); MS (ESI) m/z 405,5 [M+1]⁺.

5.1.41 Ejemplo 41**SÍNTESIS DE 1-(1-(PIRIDIN-2-IL)ETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Piridin-2-il)etanamina. 2-Acetilpiridina (0,5 g, 4,1 mmol), carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (342 mg, 5 mmol) y metanol (10 mL) se agitaron juntos a temperatura ambiente durante 16 horas, después la mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se agregó zinc en polvo (1,3 g, 21 mmol) y cloruro de amonio (1,1 g, 21 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y después se filtró. El filtrado se concentró y secó para proporcionar 300 mg (60% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J=4,9, 1H), 7,73 (td, J=7,7, 1,9, 1H), 7,45 (d, J=7,7, 1H), 7,20 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,1, 1H), 3,98 (q, J=6,0, 1H), 1,27 (d, J=6,6, 3H); MS (ESI) m/z 123,6 [M+1]⁺.

B. 1-(1-(Piridin-2-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(piridin-2-il)etanamina (250 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 53 mg (48% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 8,88 (dd, J=4,1, 1,6, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4, 1H), 8,06 (d, J=8,4, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,71-7,73 (d, J=7,5, 1H), 7,48 (d, J=8,5, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 5,72-5,77 (dd, J=9,0, 1H), 1,94 (d, J=9,0, 3H); MS (ESI) m/z 369,5 [M+1]⁺.

5.1.42 Ejemplo 42**SÍNTESIS DE 1-(1-(PIRIDIN-3-IL)ETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Piridin-3-il)etanamina. Se agitaron juntos 3-acetilpiridina (0,5 g, 4,1 mmol), carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (342 mg, 5 mmol) y metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas, después la mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se agregó zinc en polvo (1,3 g, 21 mmol) y cloruro de amonio (1,1 g, 21 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se agregó agua (10 mL) y después se filtró. El filtrado se concentró y secó para proporcionar 300 mg (60% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J=4,9, 1H), 8,32 (td, J=7,7, 1,9, 1H), 7,68 (d, J=7,7, 1H), 7,28 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,1, 1H), 4,6 (q, J=6,0, 1H), 1,25 (d, J=6,6, 3H); MS (ESI) m/z 123,4 [M+1]⁺.

B. 1-(1-(Piridin-3-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y 1-(piridin-3-il)etanamina (250 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 15 mg (14% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,60 (d, J=2,0, 1H), 8,52-8,54 (d, J=6,0, 1H), 8,30 (d, J=10,0, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, J=10,5, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,5, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 5,75-5,81 (dd, J=9,0, 1H), 1,94 (d, J=9,5, 3H); MS (ESI) m/z 369,5 [M+1]⁺.

5.1.43 Ejemplo 43

SÍNTESIS DE 1-((1s,4s)-4-(HIDROXIMETIL)CICLOHEXIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. ((1s,4s)-4-Aminociclohexil)metanol. A ((1s,4s)-4-(Dibencilamino) ciclohexil)metanol (2 g, 6,5 mmol) se agregó metanol (50 mL) y Pd 10%/C (100 mg). La mezcla de reacción se agitó en un hidrogenador Parr con gas hidrógeno (40 psi) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a un aceite. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,49 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,81 (s, 1H), 1,38 (m, 8H); MS (ESI) m/z 130,3 [M+1]⁺.

B. 1-((1s,4s)-4-(Hidroxiometil)ciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de N-bis-boc-3-bromo-5-(quinolina-5-il)-pirazin-2-ilamina (véase Ejemplo 22,E) (150 mg, 0,29 mmol) y ((1s,4s)-4-aminociclohexil)metanol (250 mg, 2 mmol) en etanol (4 mL) se hizo reaccionar y se purificó de conformidad con el Procedimiento General E2 para proporcionar 40 mg (36% de rendimiento) de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,96 (dd, J=4,2, 1,7, 1H), 8,69 (d, J=8,0, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,4, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 4,1, 1H), 8,06 (t, J=5,6, 1H), 4,24 (dt, J=8,0, 4,4, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,16 (d, J=5,2, 1H), 2,31-2,48 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,71 (br s, 1H), 1,45-1,62 (m, 4H); MS (ESI) m/z 376,4 [M+1]⁺.

5.1.44 Ejemplo 44

SÍNTESIS DE 6-(3-(METILSULFONIL)FENIL)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(3-(Metilsulfonil)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 31,B) (0,13 g, 0,40 mmol), ácido (3-metilsulfonil-fenil)borónico (0,094 g, 0,47 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenil fosfina)ferroceno]paladio (II) (0,032 g, 0,039 mmol) y fosfato de potasio (0,333 g, 1,57 mmol), disuelto en agua (0,6 mL) en DMF (4 mL) se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General C y se purificó mediante HPLC preparativa (10-100% acetonitrilo/agua, 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 0,1 mmol, 24% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (2, t), 7,29 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,29 (d, 3H), 2,00 (d, 3H); MS (ESI) m/z 395,4 [M+1]⁺.

5.1.45 Ejemplo 45

SÍNTESIS DE 3-(1-FENIL-ETIL)-5-QUINOLIN-5-IL-3H-OXAZOLO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. 5-(Quinolin-5-il)pirazin-2-amina. Se calentaron juntos ácido quinolin-5-ilborónico (2,0 g, 11,5 mmol), 5-bromopirazin-2-amina (2,0 g, 11,5 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) (252 mg, 0,34 mmol), carbonato de sodio 1M (35 mL, 35 mmol) y dioxano (120 mL) a 100° C durante 2 horas bajo nitrógeno. La reacción se concentró a una pasta, y después se trituró con agua. El residuo se filtró y se lavó con agua para proporcionar un sólido beige oscuro, (2,2 g, 90% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,60 (d, J=7,8, 1H), 8,24 (d, J=1,6, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,69 (d, J=5,9, 1H), 7,53 (dd, J=8,6, 4,3, 1H), 6,69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 223,3 [M+1]⁺.

B. 5-Quinolin-5-il-1H-pirazin-2-ona. Se agregaron juntos 5-(Quinolin-5-il)pirazin-2-amina (2,2 g, 10 mmol) y nitrito de sodio (1,4 g, 20 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (6 mL) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente hasta 50° C en un baño de agua durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo molido (50 g) y el pH se ajustó a 7 con NaOH 1M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar un sólido beige, (1,4 g, 65% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (dd, J=4,3, 1,6, 1H), 8,53 (d, J=8,6, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,6, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, J=6,2, 1H), 7,54 (dd, J=8,6, 3,9, 1H); MS (ESI) m/z 224,4 [M+1]⁺.

C. 3-Bromo-5-quinolin-5-il-1H-pirazin-2-ona. Se agitó 5-quinolin-5-il-1H-pirazin-2-ona (600 mg, 2,6 mmol), N-bromosuccinimida (480 mg, 2,6 mmol) y DMF (7 mL) a temperatura ambiente en la oscuridad durante 3 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y después se trituró con agua. La mezcla se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar a tan color sólido, (380 mg, 47% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 8,69 (d, J=8,6, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,4, 7,2, 1H), 7,58 (dd, J=7,0, 1,2, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 4,3, 1H); MS (ESI) m/z 304,0 [M+1]⁺.

D. 3-(1-Fenil-etilamino)-5-quinolin-5-il-1H-pirazin-2-ona. Se calentaron juntos 3 -Bromo-5-quinolin-5-il-1H-pirazin-2-

ona (0,82 g, 2,7 mmol), 1-feniletanamina (394 mg, 3,3 mmol) y diisopropiletanamina (2 mL) a 130° C durante 16 horas. La reacción se trituró con agua y EtOAc para proporcionar un sólido. La mezcla se filtró y secó para proporcionar un sólido marrón oscuro, (0,74 g, 80% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,0, 1H), 7,95 (d, J=8,6, 1H), 7,70 (t, J=7,6, 1H), 7,60 (d, J=7,4, 1H), 7,55 (d, J=7,0, 1H), 7,36 (d, J=3,9, 3H), 7,28 (dd, J=7,8, 3,5, 1H), 7,18 (dd, J=8,2, 3,9, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6, 3H); MS (ESI) m/z 343,1 [M+1]⁺.

E. 3-(1-Fenil-etil)-5-quinolin-5-il-3H-oxazolo[4,5-b]pirazin-2-ona. Se calentaron juntos 3-(1-Fenil-etilamino)-5-quinolin-5-il-1H-pirazin-2-ona (50 mg, 0,15 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (470 mg, 1,5 mmol) y dioxano (5 mL) en un tubo de presión a 150° C durante 20 horas. La reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco, (28 mg, 52% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,73 (dd, J=4,1, 1,8, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,09 (d, J=8,2, 1H), 8,93 (d, J=8,6, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (dd, J=7,2, 1,4, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,26 (dd, J=8,6, 4,3, 1H), 8,17 (m, 2H), 6,43 (q, J=7,0, 1H), 2,71 (d, J=7,0, 3H); MS (ESI) m/z 369,4 [M+1]⁺.

5.1.46 Ejemplo 46

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-ISOPROPIL-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (4-Bromofenoxi)triisopropilsilano. Se agitaron 4-bromofenol (5,5 g, 32 mmol), imidazol (5,4 g, 80 mmol) y diclorometano (200 mL) bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de triisopropilsililo (8,1 mL, 38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extrajo con agua, hidróxido de sodio 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite incoloro (10 g, 100% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (d, J=9,0, 2H), 6,83 (d, J=9,0, 2H), 1,23 (dq, J=14,7, 7,3, 3H), 1,05 (d, J=7,4, 18H).

B. Triisopropil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)silano. Se agregaron juntos (4-Bromofenoxi)triisopropilsilano (10 g, 32 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,1 g, 32 mmol), acetato de potasio (9,4 g, 96 mmol) y dioxano (200 mL) y se desgasificó al vacío. Se agregó aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,7 g, 0,96 mmol) y la reacción se calentó hasta 100° C bajo nitrógeno durante 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro (10,1 g, 84% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 1,27 (s, 15H), 1,05 (d, J=7,4, 18H).

C. 5-(4-(Triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina. Triisopropil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)silano (1,1 g, 2,9 mmol), 5-bromopirazin-2-amina (507 mg, 2,9 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (64 mg, 0,087 mmol), carbonato de sodio 1M (8,7 mL, 8,7 mmol) y dioxano (10 mL) se calentaron en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120° C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido beige (0,8 g, 80% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,6, 2H), 6,90 (d, J=8,6, 2H), 6,45 (s, 2H), 1,26 (q, J=7,4, 7,2, 3H), 1,08 (d, J=7,4, 18H); MS (ESI) m/z 344,4 [M+1]⁺.

D. 3-Bromo-5-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina. Se agitaron juntos 5-(4-(Triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina (1,6 g, 4,7 mmol), N-bromosuccinimida (830 mg, 4,7 mmol) y dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido oscuro (1,1 g, 56% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,6, 2H), 6,93 (d, J=9,0, 2H), 6,75 (s, 2H), 1,21-1,31 (m, 3H), 1,08 (d, J=7,0, 18H); MS (ESI) m/z 422,4 [M+1]⁺.

E. 3-Bromo-N,N-bis-boc-5-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina. 3-Bromo-5-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina (1,1 g, 2,6 mmol), dicarbonato de di-t-Butilo (2,8 g, 13 mmol), 4-dimetilaminopiridina (32 mg, 0,26 mmol) y acetonitrilo (30 mL) se calentaron juntos a 50° C durante 2 h. La reacción se concentró y se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite oscuro (1,6 g, 99% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,6, 2H), 7,42 (d, J=8,6, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,04 (d, J=7,4, 18H).

F. 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol. Se disolvió 3-Bromo-N,N-bis-boc-5-(4-(triisopropilsililoxi)fenil)pirazin-2-amina (1,6 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) y se agregó fluoruro de tetraButilamonio (0,68 g, 2,6 mmol). Una vez que el material de partida se había consumido (se controló mediante TLC), la reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (1,1 g, 92% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,6, 2H), 6,93 (d, J=8,6, 2H), 1,38 (s, 18H).

G. 6-(4-Hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (150 mg, 0,32 mmol), isopropilamina (0,272 mL, 3,2 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 3 h. La reacción se concentró y después se trituró con agua y éter. El sólido se filtró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (14 mg, 16% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6, 6H); MS (ESI) m/z 271,3 [M+1]⁺; p.f. 323-324° C.

5.1.47 Ejemplo 47

SÍNTESIS DE 1-(CICLOPENTILMETIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (150 mg, 0,32 mmol), hidrocloreto de ciclopentilmetilamina (438 mg, 3,2 mmol), trietilamina (0,5 mL) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 3 h. La reacción se concentró y después se trituró con agua y éter. El sólido se filtró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (25 mg, 25% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,65 (s, 5H), 1,52 (s, 2H), 1,34 (s, 2H); MS (ESI) m/z 311,3 [M+1]⁺; p.f. 296-297° C.

5.1.48 Ejemplo 48

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-ISOBUTIL-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-isoButil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (150 mg, 0,32 mmol), 2-metilpropan-1-amina (0,317 mL, 3,2 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 3 h. La reacción se concentró y después se trituró con agua y éter. El sólido se filtró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (21 mg, 23% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 3,68 (d, J=7,4, 2H), 2,24 (dt, J=13,7, 6,8, 1H), 0,92 (d, J=6,6, 6H); MS (ESI) m/z 285,5 [M+1]⁺; p.f. 290-291° C.

5.1.49 Ejemplo 49

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-3-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (150 mg, 0,32 mmol), (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina (368 mg, 3,2 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 3 h. La reacción se concentró y después se trituró con agua y éter. El sólido se filtró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (25 mg, 24% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,69 (ddd, J=11,1, 3,7, 3,5, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,25 (dd, J=11,3, 9,0, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,63 (d, J=3,9, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H); MS (ESI) m/z 327,5 [M+1]⁺; p.f. 271-272° C.

5.1.50 Ejemplo 50

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (226 mg, 0,48 mmol), ciclohexilmetanamina (629 mg, 4,8 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 3 h. La reacción se concentró y después se trituró con agua y éter. El sólido se filtró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (45 mg, 29% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 3,71 (d, J=7,4, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,58-1,69 (m, 6H), 1,17 (t, J=8,4, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 325,4 [M+1]⁺; p.f. 302-303° C.

5.1.51 Ejemplo 51

5-(3-HIDROXIFENIL)-3-(2-METOXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

- 5 A. 6-Cloro-N-(2-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina. 2,6-Dicloro-3-nitropiridina (3,0 g, 15,54 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (50 mL) y se enfrió a -78°C . Se agregó por goteo una solución de o-anisidina (1,91 g, 15,54 mmol) y diisopropilamina (2,10 g, 16,31 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se repartió entre agua y acetato de etilo (3 $\times$), se reunieron los elementos orgánicos y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexanos y el precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (3,53 g, 81%). MS (ESI) m/z 280,1 $[\text{M}+1]^+$.
- 10 B. 3-(6-(2-Metoxifenilamino)-5-nitropiridin-2-il)fenol. Se combinaron 6-Cloro-N-(2-metoxi-fenil)-3-nitropiridin-2-amina (2,03 g, 7,27 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (1,50 g, 10,90 mmol), acetato de paladio (II) (0,489 g, 0,727 mmol), 1,1'-(bis(di-tercButil)fosfina)ferroceno (0,344 g, 0,727 mmol) y fosfato de potasio (4,62 g, 21,81 mmol) en dioxano y se calentó hasta 98°C bajo condiciones de nitrógeno durante 16 h. Una vez que el material de partida se había consumido (se controló mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (10-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 59%). MS (ESI) m/z 338,4 $[\text{M}+1]^+$.
- 15 C. 3-(5-Amino-6-(2-metoxifenilamino)piridin-2-il)fenol. 3-(6-(2-Metoxifenil-amino)-5-nitropiridin-2-il)fenol (1,48 g, 4,39 mmol) se disolvió en ácido acético helado (120 mL). Se agregó hierro en polvo (0,489 g, 8,78 mmol) y la solución se calentó hasta 80°C . La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada para la consumición del material de partida. Después de 2 h, la solución se enfrió y se filtró a través de celite y se condensó bajo presión reducida. El aceite resultante se repartió entre solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo (3 $\times$). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 85%). MS (ESI) m/z 308,4 $[\text{M}+1]^+$.
- 20 D. 5-(3-Hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 3-(5-Amino-6-(2-metoxifenilamino)piridin-2-il)fenol (1,08 g, 3,51 mmol) y urea (0,528 g, 8,79 mmol) de conformidad con el Procedimiento General C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-65% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 39 min) para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 5%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,28 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,51 (t, J=8,1, 2H), 7,42 (t, J=8,1, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,70 (d, J=7,80, 1H), 3,73 (s, 3H); MS (ESI) m/z 334,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $240-242^{\circ}\text{C}$.
- 30

5.1.52 Ejemplo 52

SÍNTESIS DE 4-(3-(3-METOXIBENCIL)-2-OXO-2,3-DIHIDROOXAZOLO[5,4-B]PIRAZIN-5-IL)-N-METILBENZAMIDA

- 35 A. 4-(5-aminopirazin-2-il)benzoato de metilo. Se calentaron juntos ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,8 g, 9,7 mmol), 5-bromopirazin-2-amina (1,8 g, 9,7 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) (213 mg, 0,29 mmol), carbonato de sodio 1M (29 mL, 29 mmol) y dioxano (100 mL) a 100°C durante 16 h bajo nitrógeno. La reacción se filtró a través de celite y se agregó con agua y acetato de etilo para proporcionar un sólido. El sólido se filtró y secó para proporcionar un sólido blanco (1,1 g, 50% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,99 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); MS (ESI) m/z 230,4 $[\text{M}+1]^+$.
- 40 B. Ácido 4-(5-hidroxipirazin-2-il)benzoico. Se combinaron 4-(5-aminopirazin-2-il)benzoato de metilo (1,1 g, 4,8 mmol) y nitrito de sodio (6,6 g, 9,6 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (6 mL) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente hasta 50°C en un baño de agua durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo molido (50 g) y la mezcla acuosa se ajustó hasta un pH de 7 con hidróxido de sodio 1M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar al producto como un sólido beige (0,4 g, 36% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2, 2H), 7,87 (d, J=7,8, 2H); MS (ESI) m/z 217,1 $[\text{M}+1]^+$.
- 45 C. 4-(5-Hidroxipirazin-2-il)-N-metilbenzamida. Se agitaron juntos ácido 4-(5-hidroxipirazin-2-il)benzoico (0,4 g, 1,8 mmol), hidrocloreto de metilamina (149 mg, 2,2 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (824 mg, 2,2 mmol), trietilamina (0,8 mL, 1 mmol) y dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un sólido beige (250 mg, 59% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (q, J=4,4, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 2,79 (d, J=4,7, 3H); MS (ESI) m/z 230,4 $[\text{M}+1]^+$.
- 50 D. 4-(6-Bromo-5-hidroxipirazin-2-il)-N-metilbenzamida. Una solución de 4-(5-hidroxipirazin-2-il)-N-metilbenzamida (250 mg, 1,1 mmol) y N-bromosuccinimida (233 mg, 1,3 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de
- 55

acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un sólido beige (195 mg, 58% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 4H), 2,79 (d, J=3,9, 3H); MS (ESI) m/z 308,1 [M+1]⁺.

E. 4-(5-Hidroxi-6-(3-metoxibencilamino)pirazin-2-il)-N-metilbenzamida. Se calentaron juntos 4-(6-Bromo-5-hidroxipirazin-2-il)-N-metilbenzamida (195 mg, 0,63 mmol), 3-metoxi-bencilamina (130 mg, 0,95 mmol), diisopropiletilamina (2 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL) a 130° C durante 16 h. La reacción se trituró con agua y acetato de etilo para proporcionar un sólido. La mezcla se filtró y secó para proporcionar un sólido marrón oscuro (101 mg, 44% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,8, 3H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (t, J=7,6, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,78 (d, J=7,8, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,77-2,81 (m, 3H); MS (ESI) m/z 365,3 [M+1]⁺.

F. Benzamida de 4-(3-(3-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metilo. Se calentaron juntos 4-(5-Hidroxi-6-(3-metoxibencilamino)pirazin-2-il)-N-metilbenzamida (100 mg, 0,27 mmol), 1',1'-carbonildiimidazol (445 mg, 2,7 mmol) y dioxano (2 mL) en un tubo sellado a 150° C durante 16 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un sólido blanco (27 mg, 25% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,51-8,59 (m, 1H), 8,15 (d, J=8,5, 2H), 7,95 (d, J=8,5, 2H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 6,89 (dd, J=7,8, 2,9, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (d, J=4,4, 3H); MS (ESI) m/z 391,0 [M+1]⁺; p.f. 168-169° C.

5.1.53 Ejemplo 53

SÍNTESIS DE 1-CICLOPENTIL-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-Ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-Boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,43 mmol), ciclopentilamina (365 mg, 4,3 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido blanco (46 mg, 36% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,8, 2H), 6,86 (d, J=8,5, 2H), 4,75-4,86 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 4H), 1,60-1,73 (m, 2H); MS (ESI) m/z 297,3 [M+1]⁺; p.f. 299-301° C.

5.1.54 Ejemplo 54

SÍNTESIS DE 1-CICLOHEXIL-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-Ciclohexil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,43 mmol), ciclohexilamina (425 mg, 4,3 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido blanco, (50 mg, 37% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,5, 2H), 6,87 (d, J=8,5, 2H), 4,24 (t, J=11,9, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 6H), 1,30-1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 311,5 [M+1]⁺; p.f. 318-320° C.

5.1.55 Ejemplo 55

SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

A. 6-Bromo-N-(ciclohexilmetil)pirazina-2,3-diamina. Se disolvieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,0 g, 19,92 mmol) y ciclohexilmetanamina (3,25 mL, 24,90 mmol) en n-butanol (120 mL). Se agregó diisopropiletilamina (8,34 mL, 47,88 mmol) a la mezcla y la reacción agitada se calentó a 130° C durante 2 d. Cuando el material de partida se había consumido completamente (se controló mediante LCMS), la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El aceite semi-sólido se disolvió en acetato de etilo y se trituró a partir de hexanos mientras se sometía a sonicación. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (4,85 g, 86%). MS (ESI) m/z 285,0 [M]⁺, 287,2 [M+2]⁺.

B. 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 6-bromo-N²-(ciclohexilmetil)pirazina-2,3-diamina. Se agregó (4,85 g, 17,01 mmol) en THF (50 mL), 1,1'-carbonildiimidazol (3,45 g, 21,26 mmol) y la solución de reacción se dividió en 4 recipientes diferentes. Cada fracción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120° C durante 30 min. Las fracciones que reaccionaron se combinaron y se condensaron bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF mínimo y precipitó con agua deionizada mientras se sometía a sonicación. El producto filtrado se secó en un horno de vacío a 60° C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (4,72 g, 89%). MS (ESI) m/z 311,3 [M]⁺, 313,5 [M+2]⁺.

C. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (200 mg, 0,64 mmol), ácido (4-aminocarbonilfenil) borónico (128 mg, 0,77 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (550 mg,

2,58 mmol) en DMF (15 mL) y agua (1 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 15% de rendimiento) como un polvo blanco texturado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,7, 2H), 8,06 (d, J=8,7, 2H), 7,51 (s, 2H), 3,82 (d, J=8,7, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 352,2 [M+1]⁺; p.f. 293-295° C.

5.1.56 Ejemplo 56

SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZOATO DE METILO

A. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (1,0 g, 3,22 mmol), ácido (4-metoxycarbonilfenil)borónico (0,77 g, 3,87 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (263 mg, 0,32 mmol) y fosfato de potasio (2,73 g, 12,88 mmol) en DMF (30 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 31% de rendimiento) como un polvo blanco texturado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,7, 2H), 8,15 (d, J=8,7, 2H), 3,83 (d, J=6,9, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺; p.f. 253-255° C.

5.1.57 Ejemplo 57

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(PIRIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,250 g, 0,80 mmol), ácido piridina-4-borónico (0,118 g, 0,96 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,065 g, 0,08 mmol), fosfato de potasio (0,678 g, 3,2 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se concentraron y se recrystalizaron a partir de metanol para proporcionar (0,057 g, 23% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (m, 3H), 8,08 (m, 2H), 3,87 (d, J=7,5, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,28 (m, 6H); MS (ESI) m/z 310,4 [M+1]⁺; p.f. 267-269° C.

5.1.58 Ejemplo 58

SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)-N-METILBENZAMIDA

A. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida. Se hicieron reaccionar 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (200 mg, 0,64 mmol), ácido [4-(N-metilamino-carbonil)fenil]borónico (139 mg, 0,77 mmol), diclorometano de 'dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (550 mg, 2,58 mmol) en DMF (15 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (85 mg, 36% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,4, 2H), 8,02 (d, J=8,4, 2H), 3,83 (d, J=6,9, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 366,3 [M+1]⁺; p.f. 273-275° C.

5.1.59 Ejemplo 59

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-(HIDROXIMETIL)FENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (200 mg, 0,64 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (118 mg, 0,77 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (550 mg, 2,58 mmol) en DMF (15 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El sólido resultante

se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (66 mg, 30% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4, 2H), 7,42 (d, J=8,4, 2H), 5,22 (t, J=5,6, 1H), 4,53 (d, J=8,4, 2H), 3,73 (J=5,6, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 1,17 (m, 5H); MS (ESI) m/z 339,1 [M+1]⁺; p.f. 275-277° C.

5.1.60 Ejemplo 60

5 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(PIRIDIN-3-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,250 g, 0,80 mmol) y ácido piridina-3-borónico (0,098 g, 0,80 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,028 g, 0,004 mmol), carbonato de sodio (4,5 mL, 1M en agua) y acetonitrilo (4,5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B3, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron bajo presión reducida y se secaron al vacío para proporcionar (0,069 g, 28% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,15 (d, J=2,1, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 3,85 (d, J=7,2, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,74 (m, 5H) 1,27 (m, 5H); MS (ESI) m/z 310,4 [M+1]⁺; p.f. 205° C.

5.1.61 Ejemplo 61

SÍNTESIS DE 3-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZONITRILLO

A. 3-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (1,0 g, 3,22 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0,57 g, 3,87 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (263 mg, 0,32 mmol) y fosfato de potasio (2,73 g, 12,88 mmol) en DMF (30 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (164 mg, 16% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,23 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,8, 1H), 7,95 (d, J=7,2, 1H), 7,78 (d, J=7,2, 2H), 3,82 (d, J=8,4, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 334,2 [M+1]⁺; p.f. 228-230° C.

5.1.62 Ejemplo 62

30 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1H-INDOL-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,250 g, 0,80 mmol), ácido indol-5-borónico (0,155 g, 0,96 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,092 g, 0,08 mmol), bicarbonato de sodio (0,268 g, 3,2 mmol), agua (2 ml) y etileno glicol diméter de etilo (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B2. El producto precipitó de la reacción, se filtró y secó para proporcionar (0,048 g, 17% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (dd, J=1,5, 8,4, 2H), 7,50 (d, J=8,4, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,76 (d, J=6,9, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,69 (m, 5H), 1,18 (m, 5H); MS (ESI) m/z 348,4 [M+1]⁺; p.f. 343-346° C.

5.1.63 Ejemplo 63

40 SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)-N-ISOPROPILBENZAMIDA

A. Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il) benzoico. Una solución de 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo (véase Ejemplo 56.A) (350 mg, 0,95 mmol) en hidróxido de litio 1N (4,5 mL) y tetrahydrofurán (4,5 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 19 h. Una vez que la reacción se había completado, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trató con ácido clorhídrico 1N y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 90% de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 353,3 [M+1]⁺.

B. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-isopropilbenzamida. Se dejaron en agitación ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoico (150 mg, 0,42 mmol), diisopropiletilamina (47 µL, 0,55 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (243 mg, 0,55 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 19 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato

de potasio (1,75 M). El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (42 mg, 25% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,5, 1H), 8,20 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (d, J=8,4, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (d, J=8,9, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,25 (d, J=9,0, 6H), 1,16 (m, 5H); MS (ESI) m/z 394,2 [M+1]⁺; p.f. 264-268° C.

5.1.64 Ejemplo 64

SÍNTESIS DE 1-(2-HIDROXIETIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(2-Hidroxietil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,43 mmol), etanolamina (262 mg, 4,3 mmol) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se concentró y después se trituró con 10% de metanol en agua para proporcionar un sólido blanco (50 mg, 42% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8, 2H), 6,86 (d, J=8,8, 2H), 4,88 (t, J=5,9, 1H), 3,93 (t, J=5,8, 4H), 3,76 (q, J=6,1, 4H); MS (ESI) m/z 273,3 [M+1]⁺; p.f. 308-310° C.

5.1.65 Ejemplo 65

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1H-INDOL-6-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6 -Bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,250 g, 0,80 mmol), ácido indol-6-borónico (0,155 g, 0,96 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,092 g, 0,08 mmol), bicarbonato de sodio (0,268 g, 3,2 mmol), agua (2 ml) y etileno glicol diméter de etilo (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B2. El producto precipitó de la reacción, se filtró y secó para proporcionar (0,088 g, 32% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 11,94 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (dd, J=15,0, 8,4, 2H), 7,42 (m, 1H) 6,46 (s, 1H) 3,76 (d, J=7,2, 1H) 1,93 (m, 1H) 1,69 (m, 5H) 1,18 (m, 5H); MS (ESI) m/z 348,4 [M+1]⁺; p.f. 359-363° C.

5.1.66 Ejemplo 66

SÍNTESIS DE 3-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

A. 3-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (500 mg, 1,6 mmol), ácido 3-aminocarbonilfenilborónico (318 mg, 1,93 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (131 mg, 0,16 mmol) y fosfato de potasio (1,35 g, 6,4 mmol) en DMF (30 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (272 mg, 48% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,4, 1H), 7,58 (t, J=8,0, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,74 (d, J=7,2, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 1,17 (m, 5H); MS (ESI) m/z 352,2 [M+1]⁺.

5.1.67 Ejemplo 67

SÍNTESIS DE 6-(4-(AMINOMETIL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzilcarbamatato de terc-butilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (200 mg, 0,64 mmol), ácido [4-(N-boc-aminometil)fenil]borónico (195 mg, 0,77 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (550 mg, 2,58 mmol) en DMF (15 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (42 mg, 19% de rendimiento en dos etapas) como un sólido beige. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,0, 2H), 7,40 (d, J=8,4, 2H), 7,75 (s, 2H), 3,68 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H),

B. 6-(4-(Aminometil)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se trató 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzilcarbamatato de terc-butilo con TFA (2 mL) en cloruro de metileno (2 mL) durante 4 h a temperatura ambiente. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original y se trataron con carbonato de potasio (1,75 M). El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (42 mg, 19% de rendimiento en dos etapas) como un sólido beige. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,0, 2H), 7,40 (d, J=8,4, 2H), 7,75 (s, 2H), 3,68 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H),

1,65 (m, 5H), 1,16 (m, 5H); MS (ESI) m/z 339,1 [M+1]⁺.

5.1.68 Ejemplo 68

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1-METILPIPERIDIN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Piridin-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo. Se agregó 4-(Aminometil)piridina (1,08 g, 10 mmol) a 2-propanol (20 mL), se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (2,4 g, 11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a un aceite y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 209,3 [M+1]⁺.

B. Yoduro de 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-metilpiridinio. Se agregó piridin-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (2,08 g, 10 mmol) a acetonitrilo (8 mL) seguido de yodometano (0,94 mL, 15 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100° C durante 10 min. La reacción se concentró a un residuo violeta y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 223,4 [M+1]⁺.

C. Hidrocloruro de (1-metilpiperidin-4-il)metanamina. Se disolvió yoduro de 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-metilpiridinio (3,5 g, 10 mmol) en metanol (200 mL) y se agregó óxido de platino (IV) (200 mg). La reacción se agitó en un hidrogenador Parr bajo 40 psi de hidrógeno durante 20 h. La reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a un aceite. El aceite se trató con ácido clorhídrico 4N en dioxano para proporcionar la amina. La reacción se concentró y después se trituró con 20% de metanol acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (1,2 g, 75% de rendimiento en 3 etapas). MS (ESI) m/z 128,9 [M+1]⁺.

D. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,43 mmol), hidrocloruro de (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (262 mg, 4,3 mmol), trietilamina (1 mL) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se concentró y después se trituró con 10% de metanol en agua para proporcionar un sólido blanco (50 mg, 37% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 3,74 (d, J=7,4, 2H), 2,72 (d, J=11,3, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,74-1,85 (m, 3H), 1,58 (d, J=10,9, 2H), 1,22-1,33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340,1 [M+1]⁺; p.f. 292-294° C.

5.1.69 Ejemplo 69

SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZONITRILLO

A. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,500 g, 1,61 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,283 g, 1,93 mmol), complejo de bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,132 g, 0,161 mmol), fosfato de potasio (1,37 g, 6,44 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el producto (0,144 g, 27% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,2, 2H), 7,95 (d, J=8,0, 2H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,85 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 1,18 (m, 5H); MS (ESI) m/z 334,4 [M+1]⁺; p.f. 255-257° C.

5.1.70 Ejemplo 70

SÍNTESIS DE 1-((1S,4S)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,43 mmol), hidrocloruro de (1s,4s)-4-aminociclohexanol (0,65 g, 4,3 mmol), trietilamina (1 mL) y etanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se concentró y después se trituró con 10% de metanol en agua para proporcionar un sólido blanco (50 mg, 37% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,6, 2H), 6,83-6,87 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,23 (t, J=112,1, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 1,82 (d, J=14,8, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,49 (d, J=18,0, 2H); MS (ESI) m/z 327,1 [M+1]⁺; p.f. 328-338° C.

5.1.71 Ejemplo 71

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(PIRIDIN-2-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(piridin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregaron 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,200 g, 0,643 mmol) 2-(trimetilestannil)piridina (0,101 g, 1,93 mmol), yoduro de cobre(I) (0,008 g, 0,01 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) a trietilamina (5 mL). La solución resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120° C durante 30 min. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que

contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio, se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (0,032 g, 16% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, J=4, 1H), 8,29 (d, J=8,0, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,87 (d, J=7,2, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (m, 5H), 1,28 (m, 5H); MS (ESI) m/z 334,4 [M+1] $^+$; p.f. 194-196° C.

5.1.72 Ejemplo 72

5 SÍNTESIS DE 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)-N-ETILBENZAMIDA

A. 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida. Se dejaron en agitación ácido 4-[3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-4-imidazolino[4,5-e]pirazin-5-il]benzoico (véase Ejemplo 63,A.) (150 mg, 0,42 mmol), etilamina (2,0M en MeOH, 276 μL , 0,55 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (243 mg, 0,55 mmol) en dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente durante 19 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron a aproximadamente un tercio del volumen original, se trató con carbonato de potasio 1,75 M. El producto deseado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 5% de rendimiento) como un sólido beige. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,5, 1H), 8,20 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (d, J=8,4, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (d, J=8,9, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,16 (m, 5H); MS (ESI) m/z 380,1 [M+1] $^+$.

5.1.73 Ejemplo 73

20 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo (véase Ejemplo 56,A) (0,075 g, 0,205 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) y se agregó bromuro de metilmagnesio enfriado a -78°C (1,4M en tolueno/tetrahidrofuran, 0,410 mL, 0,410 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante 3 h. La reacción no estaba completa y se agregó bromuro de metilmagnesio adicional (1,4M en tolueno/tetrahidrofuran, 0,410 mL, 0,410 mmol). Después de 2 h adicionales, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 40 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO caliente y se agregó agua para inducir la precipitación. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,055 g, 0,150 mmol, 73% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,6, 2H), 7,57 (d, J=8,6, 2H), 4,95-5,14 (m, 1H), 3,73 (d, J=7,0, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,54-1,72 (m, 5H), 1,45 (s, 6H), 1,12-1,22 (m, 3H), 0,98-1,09 (m, 2H); MS (ESI) m/z 367,3 [M+1] $^+$; p.f. 226-228° C.

5.1.74 Ejemplo 74

35 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-HIDROXI-2-METILFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 4-hidroxi-2-metilfenilborónico (0,175 g, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (78 mg, 0,096 mmol) y fosfato de potasio (814 mg, 3,84 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se neutralizaron con bicarbonato de sodio sat. El producto se extrajo con acetato de etilo y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 47% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,2, 1H), 6,64-6,75 (m, 2H), 3,66 (d, J=7,4, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 5H), 1,09-1,19 (m, 3H), 0,93-1,05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 339,3 [M+1] $^+$; p.f. 212-214° C.

5.1.75 Ejemplo 75

SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL) BENZOICO

A. Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il) benzoico. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (0,192 g, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (79 mg, 0,096 mmol) y fosfato de potasio (814 mg, 3,84 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO caliente y se agregó agua para

inducir la precipitación. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título (0,047 g, 14% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (d, J=8,4, 2H), 3,74 (d, J=7,4, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,54-1,72 (m, 6H), 1,13-1,23 (m, 4H), 0,99-1,10 (m, 2H); MS (ESI) m/z 353,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $>350^\circ\text{C}$.

5.1.76 Ejemplo 76

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(2-METOXIETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,4 mmol), 2-metoxietilamina (0,27 g, 4 mmol) y N,N-dimetilpirrolidina (4 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (35 mg, 29% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,6, 2H), 6,86 (d, J=9,0, 2H), 4,04 (t, J=5,7, 2H), 3,73 (t, J=5,7, 2H), 3,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 287,5 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $236-237^\circ\text{C}$.

5.1.77 Ejemplo 77

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(3-METOXIPROPIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (200 mg, 0,4 mmol), 3-metoxipropilamina (0,44 g, 4 mmol) y N-metilpirrolidina (4 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (83 mg, 66% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,0, 2H), 6,86 (d, J=9,0, 2H), 3,93 (t, J=7,0, 2H), 3,39 (t, J=6,1, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,95-2,02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 301,5 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $208-210^\circ\text{C}$.

5.1.78 Ejemplo 78

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-4-(3-METOXIBENCIL)-3,4-DIHIPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA

A. 6-Bromo-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se disolvió 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,0 g, 4 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y se agregó anhídrido bromoacético (1,0 g, 4 mmol). La reacción se calentó hasta 50°C durante 16 h. Se agregó 3-metoxibencilamina (1,6 g, 12 mmol) a la reacción y se continuó calentando a 50°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo seguido de filtración para proporcionar un sólido beige (0,45 g, 32% de rendimiento). MS (ESI) m/z 350,9 $[\text{M}+1]^+$.

B. 6-(4-Hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Ácido 4-hidroxifenilborónico (196 mg, 1,4 mmol), 6-bromo-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (450 mg, 1,3 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (28 mg, 0,04 mmol), carbonato de sodio 1M (4 mL, 4 mmol) y dioxano (8 mL) se calentaron en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 120°C durante 10 min. La reacción se filtró a través de celite. El filtrado se ajustó hasta un pH de 7 con cloruro de amonio saturado y se dejó en agitación durante 1 hr. El sólido precipitado se filtró y se trituró en dimetilsulfóxido 10% y metanol para proporcionar un sólido beige (102 mg, 21% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,6, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,6, 2H), 6,78-6,87 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); MS (ESI) m/z 363,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $282-283^\circ\text{C}$.

5.1.79 Ejemplo 79

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina (0,28 g, 2 mmol) y N-metilpirrolidina (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (45 mg, 62% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,6, 2H), 6,86 (d, J=8,6, 2H), 3,91 (t, J=7,0, 2H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,21 (td, J=11,7, 2,0, 2H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 341,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $276-277^\circ\text{C}$.

5.1.80 Ejemplo 80**SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-FENETIL-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-fenetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-Bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), fenetilamina (0,26 g, 2 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (36 mg, 51% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,0, 2H), 7,19-7,27 (m, 5H), 7,17 (d, J=7,0, 1H), 6,87 (d, J=9,0, 2H), 4,12 (t, J=7,2, 2H), 3,11 (t, J=7,2, 2H); MS (ESI) m/z 333,3 [M+1]⁺, p.f. 283-284° C.

5.1.81 Ejemplo 81**SÍNTESIS DE 1-((1R,4R)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), hidrocloreuro de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (0,32 g, 2 mmol), trietilamina (0,5 mL) y N-metilpirrolidinona (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (33 mg, 49% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 4,69 (d, J=4,3, 1H), 4,22 (t, J=12,3, 1H), 3,54 (d, J=4,7, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 1,96 (d, J=11,3, 2H), 1,76 (d, J=11,7, 2H), 1,28-1,39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 327,4 [M+1]⁺; p.f. 348-350° C.

5.1.82 Ejemplo 82**SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. (E)-4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-((dimetilamino)metileno)benzamida. Se agregó 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (véase Ejemplo 55,C) (0,456 g, 1,30 mmol) a dimetilformamida dimetilacetal (50 mL) y se calentó hasta 85° C durante 18 h. El producto precipitó de la reacción, se filtró y secó para proporcionar (0,209 g, 40% de rendimiento). MS (ESI) m/z 407,5 [M+1]⁺.

B. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó por goteo hidrazina (0,452 mL, 14,4 mmol) a una solución de (E)-4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-((dimetilamino)metileno)benzamida (0,209 g, 0,514 mmol) en ácido acético (10 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío para proporcionar (0,020 g, 10% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H) 8,39 (s, 1H), 8,16 (m, 4H), 3,87 (d, J=7,2, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (m, 5H) 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 334,4 [M+1]⁺; p.f. 336-338° C.

5.1.83 Ejemplo 83**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-FENIL-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55, B) (150 mg, 0,48 mmol), ácido fenilborónico (71 mg, 0,58 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (40 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (407 mg, 1,92 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 15% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,8, 2H), 7,49 (t, J=7,6, 2H), 7,40 (d, J=7,2, 1H), 3,73 (d, J=6,8, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 309,1 [M+1]⁺; p.f. 253-255° C.

5.1.84 Ejemplo 84**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1H-PIRAZOL-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,80 mmol), ácido pirazol-4-borónico (108 mg, 0,96 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (66 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (680 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13,01 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,70 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 299,1 [M+1]⁺; p.f. 264-266° C.

5.1.85 Ejemplo 85**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,80 mmol), ácido pirazol-4-borónico (108 mg, 0,96 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (66 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (680 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12,97 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 3,65 (d, J=5,4, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 5H), 1,16 (m, 3H), 1,04-0,99 (m, 2H); MS (ESI) m/z 299,1 [M+1]⁺; p.f. 246-248° C.

5.1.86 Ejemplo 86**SÍNTESIS DE 6-(3-(1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 6-(3-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 3-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (véase Ejemplo 61,A) (140 mg, 0,42 mmol) en tolueno seco (2 mL) se trató con azidotriButiltin (350 µL, 1,26 mmol) durante 21 h a 110° C. El Se eliminó el tolueno bajo presión reducida. Se agregaron dioxano (3 mL) y HCl 6N (2 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 14% de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,4, 1H), 8,04 (d, J=8,0, 1H), 7,69 (t, J=8,0, 1H), 3,87 (d, J=7,2, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364,2 [M+1]⁺; p.f. 248-250° C.

5.1.87 Ejemplo 87**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-OXOINDOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona. Se agregaron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 4,71 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) dicloro-metano (385 mg, 0,47 mmol) y acetato de potasio (1,38 g, 14,1 mmol) a una solución de 5-bromooxindol (1,0 g, 4,71 mmol) en cloruro de metileno (25 mL), seguido de DMSO (15 mL). La mezcla bruta se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3×). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se trituró con éter dietílico, se sometió a sonicación y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 14%). MS (ESI) m/z 260,3 [M+1]⁺.

B. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (165 mg, 0,53 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (165 mg, 0,63 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (450 mg, 2,12 mmol) en DMF (12 mL) y agua (5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase

inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL), se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 13% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11,95 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0, 2H), 6,92 (d, J=8,0, 2H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364,2 [M+1]⁺; p.f. 313-316° C.

5.1.88 Ejemplo 88

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1H-INDAZOL-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,96 mmol), ácido indazol-5-borónico (0,283 g, 1,16 mmol) y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,1 mmol), fosfato de potasio (0,818 g, 3,86 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto (0,020 g, 10% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, J=8,8, 1,6, 1H), 7,64 (d, J=8,8, 2H), 3,87 (d, J=7,2, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,74 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 349,4 [M+1]⁺; p.f. 311-313° C.

5.1.89 Ejemplo 89

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 2-metoxipiridina-5-borónico (0,177 g, 1,16 mmol) y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,1 mmol), fosfato de potasio (0,818 g, 3,86 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto (0,133 g, 40% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,44 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,4, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (dd, J=8,8, 2,4, 1H), 6,91 (d, J=8,8, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (d, J=7,2, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,73 (m, 5H), 1,28 (m, 5H); MS (ESI) m/z 340,4 [M+1]⁺; p.f. 235-237° C.

5.1.90 Ejemplo 90

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,22 g, 2 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco. Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (36 mg, 54% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (d, J=9,0, 2H), 6,88 (d, J=8,6, 2H), 4,49 (tt, J=12,4, 4,4, 1H), 4,01 (dd, J=11,5, 3,3, 2H), 3,47 (t, J=11,1, 2H), 2,60 (td, J=12,6, 4,5, 1H), 1,73 (dd, J=12,3, 2,9, 2H); MS (ESI) m/z 313,4 [M+1]⁺; p.f. 382-383° C.

5.1.91 Ejemplo 91

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(PIPERIDIN-4-ILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,46 g, 2 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite. El aceite se trató con ácido clorhídrico 4N en dioxano. La reacción se concentró y se pasó a través de una columna de intercambio iónico Strata XC. El producto se liberó de

la columna con hidróxido de amonio en metanol (5%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El material resultante se trituró con éter para proporcionar un sólido amarillo (56 mg, 80% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,6, 2H), 6,86 (d, J=9,0, 2H), 3,72 (d, J=7,0, 2H), 2,94 (d, J=12,1, 2H), 2,43 (t, J=10,7, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,55 (d, J=13,3, 2H), 1,11-1,21 (m, 2H); MS (ESI) m/z 326,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 300° C dec.

5.1.92 Ejemplo 92

SÍNTESIS DE 1-(((1R,4R)-4-AMINOCICLOHEXIL)METIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)metil)isoindolina-1,3-diona. Se disolvieron ((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metanol (5,0 g, 16 mmol), ftalimida (2,6 g, 18 mmol) y trifenilfosfina (4,7 g, 18 mmol) en tetrahidrofuran. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (3,4 mL, 18 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco (3,1 g, 44% de rendimiento). MS (ESI) m/z 439,1 $[\text{M}+1]^+$.

B. (1r,4r)-4-(Aminometil)-N,N-dibencilciclohexanamina. Una solución de 2-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metil)isoindolina-1,3-diona (1,5 g, 3,4 mmol) e hidrato de hidrazina (2 mL) en etanol (10 mL) se calentó hasta 50° C durante 1 h. La reacción se trituró con agua y acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (0,7 g, 69% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,3 $[\text{M}+1]^+$.

C. 1-(((1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (100 mg, 0,2 mmol), (1r,4r)-4-(aminometil)-N,N-dibencilciclohexanamina (0,32 g, 2 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 mL) en un baño de aceite a 150° C durante 16 h. La reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (100 mg, 60% de rendimiento). MS (ESI) m/z 520,3 $[\text{M}+1]^+$.

D. 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agitaron 1-(((1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (100 mg, 0,2 mmol), paladio hidróxido (100 mg) y metanol (5 mL) bajo un balón de hidrógeno durante 16 h. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró antes de la purificación HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-40% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambiador iónico StrataXC para eliminar el ácido trifluoroacético y se liberó mediante tratamiento con hidróxido de amonio 2M en metanol. La solución se concentró y después se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (17 mg, 26% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6, 2H), 6,85 (d, J=9,0, 2H), 3,67 (d, J=7,0, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,05 (m, 4H); MS (ESI) m/z 340,5 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 290° C dec.

5.1.93 Ejemplo 93

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(1-OXISOINDOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 5-Bromoisoidolin-1-ona. Una solución de 4-bromo-2-bromometil benzoato de metilo (2,0 g, 6,5 mmol) se trató con una solución de amoníaco en metanol (7,0M, 5 mL) e hidróxido de amonio (1 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto (620 mg) se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 212,0 $[\text{M}+1]^+$.

B. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. Se agregaron sucesivamente bis (pinacolato)diboro (815 mg, 3,21 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (240 mg, 0,29 mmol) y acetato de potasio (860 mg, 8,76 mmol) a una solución de 5-bromoisoidolin-1-ona (620 mg, 2,92 mmol) en cloruro de metileno (15 mL), seguido de DMSO (5 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100° C durante 4 h. Al enfriarse, la mezcla bruta se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3×). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se recogió en hexanos, se sometió a sonicación y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado (250 mg, 33%). MS (ESI) m/z 260,3 $[\text{M}+1]^+$.

C. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1-oxoisoidolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,80 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (250 mg, 0,96 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (65 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (680 mg, 3,2 mmol) en DMF (25 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-

preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 17% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,0, 2H), 7,76 (d, J=8,0, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,74 (d, J=7,2, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 1,17 (m, 3H), 1,05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364,2 [M+1]⁺; p.f. 337-339° C.

5.1.94 Ejemplo 94

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-METOXIPIRIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 2-metoxipiridina-4-borónico (0,177 g, 1,16 mmol) y complejo de [1',1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,1 mmol), fosfato de potasio (0,818 g, 3,86 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se aisló utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (metanol 0-10% en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar el producto (0,145 g, 44% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,65 (s, 1H) 8,26 (dd, J=5,6, 1,6, 1H), 7,64 (dd, J=5,6, 1,6, 1H), 7,43 (d, J=0,8, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (d, J=7,2, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,02 (m, 1H) 1,68 (m, 5H), 1,18 (m, 5H); MS (ESI) m/z 340,4 [M+1]⁺; p.f. 295-297° C.

5.1.95 Ejemplo 95

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(6-HIDROXIPIRIDIN-3-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 94,A) (0,125 g, 0,369 mmol) a ácido bromhídrico acuoso 48% (6 mL) y se calentó hasta 100° C durante 1 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto (0,008 g, 8,0% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (s, 1H), 8,12 (dd, J=9,6, 2,8, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,48 (d, J=9,2, 1H), 3,70 (d, J=7,2, 2H), 3,84 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 5H), 1,19 (m, 3H), 1,05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 326 [M+1]⁺; p.f. >400° C.

5.1.96 Ejemplo 96

SÍNTESIS DE 4-(3-((1R,4R)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

A. (1r,4r)-4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanol. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,00 g, 19,9 mmol), (1r,4r)-4-aminociclohexanol (4,58 g, 39,8 mmol), diisopropiletilamina (3,842 g, 39,8 mmol) y n-butanol (120 mL) en un tubo sellado a 130° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título (3,9 g, 68% de rendimiento). MS (ESI) m/z 288,2 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron (1r,4r)-4-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanol (3,90 g, 13,6 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (2,76 g, 17,0 mmol) y tetrahidrofuran (60 mL) en un tubo sellado a 120° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar el producto (0,884 g, 21% de rendimiento). MS (ESI) m/z 314,2 [M+1]⁺.

C. 4-(3-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 4-carboxamida-fenilborónico (0,190 g, 1,15 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,1 mmol), fosfato de potasio (0,812 g, 3,83 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (7 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se cristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el producto (0,302 g, 89% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,34 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,4, 2H), 7,96 (d, J=8,8, 2H), 7,43 (d, J=0,8, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,12 (d, J=10,4, 2H) 1,87 (d, J=10,8, 2H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 354,4 [M+1]⁺; p.f. 301-303° C.

5.1.97 Ejemplo 97

SÍNTESIS DE 2-(4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)FENIL)ÁCIDO ACÉTICO

A. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo. En un recipiente sellado, una solución de ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (650 mg, 2,47 mmol) en metanol (10 mL) se trató con ácido clorhídrico concentrado (algunas gotas). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se había completado, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto (650 mg, 100% de rendimiento) se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 277,3 [M+1]⁺.

B. 2-(4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetato de metilo. Se hicieron reaccionar bromo-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona (200 mg, 0,64 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de metilo (213 mg, 0,77 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (543 mg, 2,56 mmol) en DMF (20 mL) y agua (5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 39 Rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 381,4 [M+1]⁺.

C. Ácido 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acético. Una solución de 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetato de metilo (40 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofuran (1 mL) se trató con hidróxido de litio 1N (1 mL). Después de 2 h, la reacción se completó. Se eliminó el tetrahidrofuran bajo presión reducida y el residuo se trató con ácido acético hasta llegar a un pH ~5. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 55% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,38 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4, 2H), 7,37 (d, J=8,4, 2H), 3,73 (d, J=7,2, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺.

5.1.98 Ejemplo 98

SÍNTESIS DE 2-(4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)FENIL)ACETAMIDA

A. 2-(4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetamida. Una solución de 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetato de metilo (véase Ejemplo 97,B) (40 mg, 0,13 mmol) se trató con una solución de amoníaco en metanol (7N, 2 mL) e hidróxido de amonio. La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se había completado, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 47% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,01 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,4 2H), 6,92 (s, 1H), 3,73 (d, J=7,2, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 366,1 [M+1]⁺; p.f. 272-274° C.

5.1.99 Ejemplo 99

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-OXOINDOLIN-6-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(Trimetilestannil)indolin-2-ona. Una solución de 6-bromoindol (0,5 g, 2,35 mmol) en tolueno seco (30 mL) se trató con hexametilditina (1,07 g, 3,29 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (271 mg, 0,23 mmol) en un tubo sellado a 92° C durante 1,5 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 38%). MS (ESI) m/z 298,2 [M+1]⁺.

B. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (100 mg, 0,32 mmol), 6-(trimetilestannil)indolin-2-ona (114 mg, 0,38 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (44 mg, 0,06 mmol) en DMF (5 mL) durante 1 h a 115° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 24% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,03 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0, 1H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS

(ESI) m/z 364,0 [M+1]⁺; p.f. 334-336° C.

5.1.100 Ejemplo 100

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-(3-(CICLOHEXILMETIL)-2-OXO-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)-3-METILBENZOICO

A. Ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico. Se agregaron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (3,07 g, 12,09 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (114 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (1,95 mL, 13,95 mmol) a una solución de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (1,0 g, 4,65 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min antes de calentarse a 80° C en un tubo sellado. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el aceite residual se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 263,2 [M+1]⁺.

B. Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-3-metilbenzoico. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (300 mg, 0,96 mmol), ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (303 mg, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (80 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (815 mg, 3,84 mmol) en DMF (25 mL) y agua (5 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 12% de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,99 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0, 1H), 7,53 (d, J=8,0, 1H), 3,67 (d, J=7,2, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,14 (m, 3H), 1,01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺; p.f. 244-247° C.

5.1.101 Ejemplo 101

SÍNTESIS DE N-METIL-4-(2-OXO-3-((TETRAHIIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

A. 6-Bromo-N²-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina. En un tubo sellado, una solución de 5-bromopirazina-2,3-diamina (6,98 g, 2,78 mmol), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (4,0 g, 3,47 mmol), diisopropiletilamina (6,06 mL, 3,47 mmol) en N-butanol (100 mL) se calentó a 120° C durante 17 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en hexanos/dietiléter y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado (5,10 g, 64% de rendimiento). MS (ESI) m/z 289,1 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un tubo sellado, una solución de 6-bromo-N²-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (5,05 g, 0,017 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (3,52 g, 0,021 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) se calentó a 95° C, se agregó más 1,1'-carbonildiimidazol (1,7 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 12 h adicionales. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en hexanos/dietiléter y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 67% de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 315,9 [M+1]⁺.

C. N-Metil-4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. 6-Bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (300 mg, 0,95 mmol), ácido [4-(N-metilaminocarbonil)fenil]borónico (205 mg, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (80 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (805 mg, 3,8 mmol) en DMF (30 mL) y agua (8 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 47% de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,8, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 7,93 (d, J=8,4, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,79 (d, J=7,2, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 368,1 [M+1]⁺; p.f. 328-330° C.

5.1.102 Ejemplo 102

SÍNTESIS DE 4-(2-OXO-3-((TETRAHIIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

A. 4-(2-oxo-3-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron

reaccionar 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (500 mg, 1,59 mmol), ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (317 mg, 1,92 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (130 mg, 0,16 mmol) y fosfato de potasio (1,35 g, 6,36 mmol) en DMF (40 mL) y agua (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 47% de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4, 2H), 7,42 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,79 (d, J=7,2, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (m, 2H); MS (ESI) m/z 354,1 [M+1]⁺; p.f. 273-275° C.

5.1.103 Ejemplo 103

SÍNTESIS DE 7-(4-HIDROXIFENIL)-1-(3-METOXIBENCIL)-3,4-DIHIROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA

A. 2-(3,5-Dibromopirazin-2-ilamino)acetato de metilo. Se agitaron juntos 3,5-dibromopirazin-2-amina (2,5 g, 26 mmol), glioxalato de etilo (50% en tolueno, 8 mL, 39 mmol), dicloruro de diButiltino (0,4 g, 1,3 mmol) y metanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó borohidruro de sodio (1,5 g, 39 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,8 g, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 246,1 [M+1]⁺.

B. 7-Bromo-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se calentaron 2-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)acetato de metilo (0,58 g, 1,8 mmol), 3-metoxibencilamina (227 µL, 1,8 mmol), diisopropiltilamina (1 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL) hasta 100° C durante 3 d bajo nitrógeno. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 20% de rendimiento) como un sólido rosado. MS (ESI) m/z 349,0 [M+1]⁺.

C. 7-(4-Hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se calentaron 7-bromo-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (124 mg, 0,35 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (54 mg, 0,39 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (13 mg, 0,017 mmol), carbonato de sodio 1M (1 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (49 mg, 38% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,8, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,8, 1H), 6,78 (d, J=8,6, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,69 (s, 3H); MS (ESI) m/z 363,0 [M+1]⁺.

5.1.104 Ejemplo 104

SÍNTESIS DE 6-(4-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-(2-Oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (500 mg, 1,59 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (317 mg, 1,92 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (130 mg, 0,16 mmol) y fosfato de potasio (1,35 g, 6,36 mmol) en DMF (40 mL) y agua (10 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 31% de rendimiento) como un sólido incoloro. MS (ESI) m/z 369,2 [M+1]⁺.

B. 6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo (0,150 g, 0,408 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (15 mL) y se agregó bromuro de metilmagnesio en THF (1,4M en tolueno/tetrahidrofuran, 1,16 mL, 1,63 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 40 min). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO caliente y se agregó agua para inducir la precipitación. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,067 g, 45% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,78 (d, J=6,8, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,32 (m, 2H); MS (ESI) m/z 369,1

[M+1]⁺; p.f. 212-214° C.

5.1.105 Ejemplo 105

SÍNTESIS DE 6-(1H-INDOL-5-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 5 A. 6-(1H-Indol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (300 mg, 0,95 mmol), ácido 5-indolilborónico (185 mg, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II) (80 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (812 mg, 3,83 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 24% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11,93 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (dd, J=8,4, 1,6, 1H), 7,48 (d, J=8,4, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,80 (d, J=7,2, 2H), 3,26 (t, J=10, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 350,1 [M+1]⁺; p.f. 305-308° C.

5.1.106 Ejemplo 106

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 20 A. 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (véase Ejemplo 102,A) (300 mg, 0,84 mmol) en DMF (3 mL) se trató con N,N-dimetilformamida dineopentil acetal (2 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80° C durante 1,5 h y los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El aceite residual se recogió en hidrazina (3 mL) y se agregó ácido acético (10 gotas). Después de 1,5 h, se encontró que la reacción se había completado. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 12% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,8, 1H), 8,08 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 3,80 (d, J=7,2, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,32 (m, 2H); MS (ESI) m/z 378,1 [M+1]⁺; p.f. 342-345° C.

5.1.107 Ejemplo 107

SÍNTESIS DE 6-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 35 A. 5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. 5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol (0,300 g, 1,52 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,397 g, 1,82 mmol), trietil amina (0,307 g, 3,04 mmol) y tetrahidrofuran (10 mL) se agitaron a 25° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se aisló utilizando cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar (0,398 g, 88% de rendimiento). MS (ESI) m/z 298 [M+1]⁺.
- 40 B. 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 1,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,283 g, 1,11 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,074 g, 0,09 mmol), acetato de potasio (0,297 g, 3,03 mmol), diclorometano (2 mL) y metilsulfóxido (1 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 100° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se usó sin purificación en la siguiente etapa (0,363 g). MS (ESI) m/z 345 [M+1]⁺.
- 45 C. 6-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,219 g, 0,70 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,290 g, 0,84 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,057 g, 0,07 mmol), fosfato de potasio (0,596 g, 2,81 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (7 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (0,060 g, 20% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (dd, J=8,8, 1,6, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,88 (d, J=7,2, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,29 (m, 5H); MS (ESI) m/z 349 [M+1]⁺; p.f. 217-220° C.

5.1.108 Ejemplo 108

SÍNTESIS DE 4-(2-OXO-3-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)BENZAMIDA

5 A. 6-Bromo-N²-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)pirazina-2,3-diamina. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,05 g, 20,1 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (4,00 g, 24,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,19 g, 40,2 mmol) y n-butanol (120 mL) en un tubo sellado a 130° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se recrystalizó a partir de metanol para proporcionar (5,8 g, 96% de rendimiento). MS (ESI) m/z 302,2 [M+1]⁺.

10 B. 6-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-N²-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)pirazina-2,3-diamina (5,80 g, 19,3 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (3,92 g, 24,1 mmol) y tetrahydrofurán (40 mL) en un tubo sellado a 120° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se recrystalizaron a partir de metanol para proporcionar (5,3 g, 84% de rendimiento). MS (ESI) m/z 328,2 [M+1]⁺.

15 C. 4-(2-oxo-3-(2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazol[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. 6-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,400 g, 1,22 mmol), ácido 4-carboxamida-fenilborónico (0,241 g, 1,46 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,098 g, 0,12 mmol), fosfato de potasio (1,03 g, 4,88 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (7 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el
20 producto se cristalizó a partir de diclorometano para proporcionar (0,400 g, 89% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H) 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,4, 2H), 7,94 (d, J=8,4, 1H), 4,08 (t, J=6,8, 2H), 3,92 (dd, J=11,2, 3,2, 2H), 3,64 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (qd, J=12,8, 4,4, 2H); MS (ESI) m/z 368,4 [M+1]⁺; p.f. 233-236° C.

5.1.109 Ejemplo 109

SÍNTESIS DE 6-(3-(2H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

25 A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (100 mg, 0,32 mmol), hexametilditina (150 mg, 0,45 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (37 mg, 0,032 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante
30 biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 79%). MS (ESI) m/z 309,2[M+1]⁺.

B. 6-(3-(2H-1,2,3-Triazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 1-(ciclohexilmetil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (100 mg, 0,25 mmol), 4-(3-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol (70 mg, 0,30 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (18 mg, 0,02 mmol) en DMF (5 mL) se calentó
35 durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4% de rendimiento) como
40 un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,03 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0, 1H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 376,2 [M+1]⁺; p.f. 299-301° C.

5.1.110 Ejemplo 110

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

45 A. 6-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 109,A) (200 mg, 0,506 mmol), 1-(4-bromofenil)imidazol (94 mg, 0,42 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paldio(II) (104 mg, 0,10 mmol) en DMF (10 mL) se hicieron reaccionar durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se
50 concentraron. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 10% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,8, 2H), 7,87 (d, J=8,8, 2H), 4,02 (d, J=8,8, 1H), 3,75 (d, J=8,8, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 1,17 (m, 4H); MS (ESI) m/z
55 375,1 [M+1]⁺; p.f. 284-287° C.

5.1.111 Ejemplo 111**SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((1R,4R)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. (1r,4r)-4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanol. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,00 g, 19,9 mmol), 4-aminociclohexan-1-ol (4,58 g, 39,8 mmol), diisopropil etil amina (3,84 g, 39,8 mmol) y n-butanol (120 mL) a 130° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se condensaron para proporcionar (3,9 g, 68% de rendimiento). MS (ESI) m/z 288,2 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron (1r,4r)-4-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanol (3,90 g, 13,6 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (2,76 g, 17,0 mmol) y tetrahidrofuran (60 mL) en un tubo sellado a 120° C durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se condensaron para proporcionar (0,884 g, 21% de rendimiento). MS (ESI) m/z 314,2 [M+1]⁺.

C. 4-(3-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,300 g, 0,96 mmol), ácido 4-carboxamida-fenilborónico (0,190 g, 1,15 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,10 mmol), fosfato de potasio (0,812 g, 3,83 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (7 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se cristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar (0,297 g, 88% de rendimiento). MS (ESI) m/z 354,4 [M+1]⁺.

D. (E)-N-((Dimetilamino)metileno)-4-(3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se calentaron juntos 4-(3-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (0,272 g, 0,77 mmol) y N,N-dimetilformamida dineopentil acetal (5,0 mL, 17,9 mmol) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100° C durante 45 min. Al consumirse el material de partida, el producto se filtró para proporcionar (0,249 g, 79% de rendimiento). MS (ESI) m/z 409,5 [M+1]⁺.

E. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó (E)-N-((dimetilamino)metileno)-4-(3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (0,249 g, 0,61 mmol) a ácido acético (10 mL) y se agregó por goteo hidrazina enfriada a 0° C (0,548 g, 17,1 mmol) y se agitó la reacción a 25° C durante 4 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se condensaron y se convirtieron a sal de hidrocloreuro con etanol (300 mL) y 1HCl 2M (10 mL) para proporcionar (0,010 g, 4,3% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,95 (s, 1H) 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,4, 2H), 8,13 (d, J=6,4, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,65 (qd, J=12,8, 2,8, 2H), 2,14 (m, 2H) 1,93 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); MS (ESI) m/z 378,4 [M+1]⁺; p.f. 303-305° C.

5.1.112 Ejemplo 112**SÍNTESIS DE 6-(4-(2H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 6-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,300 g, 0,964 mmol), ácido 4-tetrazol fenil borónico (0,220 g, 1,164 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,082 g, 0,1 mmol), fosfato de potasio (0,812 g, 3,83 mmol), agua (2 mL) y dimetilformamida (7 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se neutralizaron con carbonato de potasio, se extrajeron para acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar (0,184 g, 51% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,24 (s, 1H) 8,11 (d, J=8,4, 2H), 8,04 (d, J=8,4, 2H), 3,84 (d, J=7,6, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,27 (m, 6H); MS (ESI) m/z 349 [M+1]⁺; p.f. >400° C.

5.1.113 Ejemplo 113**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-HIDROXIPIRIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 94,A) (0,120 g, 0,354 mmol) se agregó a ácido bromhídrico/solución de ácido acético (10 mL) y se calentó a 100° C durante 0,5 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se condensaron y se convirtieron a la sal de hidrocloreuro con etanol (300 mL) y 1HCl 2M (10 mL) para proporcionar (0,045 g, 39% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,70 (s, 1H) 8,05 (d, J=6,4, 2H), 7,774 (m, 2H), 3,85

(d, J=7,2, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,28 (m, 6H); MS (ESI) m/z 326,4 [M+1]⁺; p.f. 311-313° C.

5.1.114 Ejemplo 114

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 5 A. (E)-N-((Dimetilamino)metileno)-4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se calentaron juntos 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (véase Ejemplo 108,C) (0,40 g, 1,09 mmol), N,N-dimetilformamida dineopentil acetal (10,0 mL, 35,8 mmol) a 100° C durante 180 min. Al consumirse el material de partida, el producto se filtró para proporcionar (0,539 g, producto bruto). MS (ESI) m/z 423,5 [M+1]⁺.
- 10 B. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó (E)-N-((Dimetilamino)metileno)-4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (0,250 g, 0,592 mmol) a ácido acético (10 mL) y se agregó por goteo hidrazina enfriada a 0° C (0,532 g, 16,6 mmol) y se agitó la reacción a 25° C durante 4 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se condensaron y se convirtieron a la sal de hidrocloreto con etanol (300 mL) y 1HCl 2M (10 mL) para proporcionar (0,091 g, 39% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 9,18 (s, 1H) 8,56 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 4,11 (t, J=7,2, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 1,39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 378,4 [M+1]⁺; p.f. 263-266° C.
- 15

5.1.115 Ejemplo 115

20 SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- A. 6-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 1-(ciclohexilmetil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 109,A) (200 mg, 0,506 mmol), 1-(4-bromofenil)imidazol (94 mg, 0,42 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (104 mg, 0,10 mmol) en DMF (10 mL) durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado (5 mg, 3% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,1 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,4, 1H), 8,07 (d, J=8,4, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,75 (d, J=7,2, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 375,1 [M+1]⁺; p.f. 349-351° C.
- 25
- 30

5.1.116 Ejemplo 116

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 35 A. 1-Azido-4-bromobenceno. Se agregó terc-Butanol (8 mL) a azida de sodio (1,13 g, 17,43 mmol) seguido de agua (1,7 mL), 4-bromoanilina (1 g, 5,81 mmol) y nitrito de terc-butilo (8,35 mL, 69,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se llevó a 70° C durante 2 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo acetato de etilo (3×). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante biotage (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (730 mg, 63% de rendimiento).
- 40 B. 1-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol. En un tubo sellado, una solución de 1-azido-4-bromobenceno y vinil acetato se calentó a 100° C durante 14 h. Después de la eliminación de los extractos volátiles bajo presión reducida, el residuo se recrystalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 52%).
- C. 1-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-1,2,3-triazol. Una solución de 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (0,43 g, 1,91 mmol) en tolueno seco (30 mL) se trató con hexametilditina (0,75 g, 2,29 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (220 mg, 0,19 mmol) en un tubo sellado a 110° C durante 2,5 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante biotage (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (447 mg, 76%). MS (ESI) m/z 309,2[M+1]⁺.
- 45 D. 6-(4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (235 mg, 0,75 mmol), 1-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-1,2,3-triazol (300 mg, 0,97 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (53 mg, 0,075 mmol) en DMF (10 mL) se calentó durante 1,5 h a 110° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al
- 50
- 55

vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 6% de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (d, J=11,2, 2H), 8,13 (d, J=11,2, 2H), 8,10 (s, 1H), 3,84 (d, J=9,6, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,78 (m, 5H), 1,27 (m, 3H), 1,15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 375,1 [M+1]⁺; p.f. 276-278° C.

5.1.117 Ejemplo 117

5 SÍNTESIS DE 6-(4-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

10 A. 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 108,B) (0,400 g, 1,22 mmol), ácido 4-metoxicarbonil fenilborónico (0,262 g, 1,46 mmol) y complejo d⁸ [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,098 g, 0,12 mmol), fosfato de potasio (1,03 g, 4,88 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (7 mL) de conformidad con el Procedimiento General B. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar (0,058 g, 12% de rendimiento). MS (ESI) m/z 383,4 [M+1]⁺.

15 B. 6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo (0,058 g, 0,152 mmol) se agregó a tetrahidrofuran (5 mL) y se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio enfriado a -78° C (3,0 M, 0,073 g, 0,61 mmol) y se agitó la reacción y se dejó que alcanzara 25° C durante 18 h. La solución se inactivó con metanol, se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se neutralizaron con hidróxido de amonio, se condensaron y se recrystalizaron a partir de sulfóxido de metilo y agua para proporcionar (0,027 g, 47% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H) 7,95 (d, J=8,4, 2H), 7,59 (d, J=8,4, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,38 (qd, J=12,4, 4,4, 2H); MS (ESI) m/z 392,4 [M+1]⁺; p.f. 263-266° C.

25 5.1.118 Ejemplo 118

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-(5-METIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

30 A. Hidrocloruro de 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo. Se agregó 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (véase Ejemplo 69,A) (0,142 g, 0,43 mmol) a etanol (100 mL) y se insufló gas hidrocloruro enfriado a 0° C a través de la solución durante 15 min. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar (0,182 g). MS (ESI) m/z 380,4 [M+1]⁺.

35 B. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar hidrocloruro de 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (0,182 g, 0,480 mmol), ácido acético hidrazida (0,142 g, 1,92 mmol) y metanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General F. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar (0,488 g, 37% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H) 8,13 (dd, J=18,4, 8,4, 4H), 3,87 (d, J=7,2, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,29 (m, 5H); MS (ESI) m/z 390,5 [M+1]⁺; p.f. 315-318° C.

40 5.1.119 Ejemplo 119

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-PIRAZOL-3-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

45 A. 3-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol. Una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol (0,50 g, 2,24 mmol) en tolueno seco (15 mL) se trató con hexametilditina (0,88 g, 2,68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (255 mg, 0,22 mmol) en un tubo sellado a 110° C durante 2,5 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante biotage (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (420 mg, 76%). MS (ESI) m/z 307,2[M+1]⁺.

50 B. 6-(4-(1H-Pirazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,81 mmol), 3-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol (212 mg, 0,68 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (57 mg, 0,081 mmol) en DMF (10 mL) durante 1,5 h a 110° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron. El residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 11% de

rendimiento) como un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,41 (s, 1H), 8,00 (m, 4H), 7,69 (d, $J=8,4$, 2H), 3,85 (d, $J=7,2$, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,13 (m, 2H); MS (ESI) m/z 375,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 292-294° C.

5.1.120 Ejemplo 120

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 5 A. 4-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol. Una solución de 4-(4-bromofenil)-1H-pirazol (1,0 g, 4,48 mmol) en tolueno seco (20 mL) se trató con hexametilditina (1,8 g, 5,38 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (510 mg, 0,44 mmol) en un tubo sellado a 110° C durante 2,5 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante biotage (0-35% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (940 mg, 76%). MS (ESI) m/z 307,2 $[\text{M}+1]^+$.
- 10 B. 6-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,81 mmol), 4-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol (212 mg, 0,68 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (57 mg, 0,081 mmol) en DMF (10 mL) durante 1,5 h a 110° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se
- 15 concentraron y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 11% de rendimiento) como un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,86 (d, $J=7,2$, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,13 (m, 2H); MS (ESI) m/z 375,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 305-307° C.
- 20

5.1.121 Ejemplo 121

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(AMINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 25 A. (3-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilcarbamato de terc-butilo. Hidrocloruro de 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 118,A) (0,196 g, 0,517 mmol) y boc-glicina hidrazida (0,392 g, 2,07 mmol) (0,392 g, 2,07 mmol) y metanol (4 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General F. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-20% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar (0,099 g, 39% de rendimiento). MS (ESI) m/z 505,5 $[\text{M}+1]^+$.
- 30 B. Hidrocloruro de 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agitaron (3-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,099 g, 0,196 mmol) y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (5 mL) a 25° C durante 90 min. La solución se condensó bajo presión reducida para proporcionar (0,071 g, 90% de rendimiento) de la sal hidrocloruro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H) 8,21 (d, $J=8,8$, 4H), 8,10 (d, $J=8,8$, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (d, $J=7,2$, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,28 (m, 5H); MS (ESI) m/z 405,5 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 326-329° C.
- 35

5.1.122 Ejemplo 122

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-(5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 40 A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar hidrocloruro de 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 118,A) (0,196 g, 0,517 mmol), hidrazida de ácido trifluoroacético (0,265 g, 2,07 mmol) y metanol (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General F. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se neutralizaron con hidróxido de amonio, se condensaron y se recrystalizaron a partir de sulfóxido de metilo y agua para proporcionar (0,019 g, 8% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H) 8,21 (d, $J=8,4$, 2H), 8,10 (d, $J=8,4$, 2H), 3,87 (d, $J=7,2$, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (m, 5H), 1,26 (m, 5H); MS (ESI) m/z 444,7 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 303-305° C.
- 45

5.1.123 Ejemplo 123

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1R,4R)-4-METOXICICLOHEXIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (1r,4r)-4-hidroxyciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se agitó (1r,4r)-4-aminociclohexanol (2,9 g, 25 mmol) en 2-propanol (30 mL). Se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (11 g, 50 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de

acetato de etilo en metanol) para proporcionar un sólido blanco (4,5 g, 83% de rendimiento).

B. Hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexanamina. Se disolvió (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc-butilo (4,5 g, 21 mmol) en tetrahidrofuran (100 mL) seguido por la adición de 15-corona-5 (4,4 mL, 22 mmol) y 95% de hidruro de sodio (0,75 g, 31 mmol). Se agregó yodometano (1,3 mL, 21 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto metilato como un sólido. El sólido se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido (2,5 g, 65% de rendimiento en dos etapas).

C. 6-Bromo-N-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)pirazina-2,3-diamina. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexanamina (165 mg, 1 mmol), diisopropiletilamina (0,5 mL) y n-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 2 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (210 mg, 70% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 303,3 [M+1]⁺.

D. 6-Bromo-1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-N²-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)pirazina-2,3-diamina (210 mg, 0,7 mmol), 1,1'-carbonilidimidazol (340 mg, 2 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 1 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (130 mg, 57% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 327,0 [M+1]⁺.

E. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3H)-ona (130 mg, 0,4 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (55 mg, 0,44 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (15 mg, 0,02 mmol), carbonato de sodio 1M (1 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y después se purificaron mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (70 mg, 52% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=8,6, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 4,26 (t, *J*=12,3, 1H), 3,23-3,32 (m, 5H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,15 (d, *J*=11,7, 2H), 1,82 (d, *J*=11,3, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 341,0 [M+1]⁺; p.f. 288-290° C.

5.1.124 Ejemplo 124

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((TETRAHIDROFURÁN-2-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 4-(6-bromo-5-(N,N-bis-boc-amino)pirazin-2-il)fenol (véase Ejemplo 46,F) (466 mg, 1 mmol), (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (1 g, 10 mmol) y n-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 4 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (98 mg, 32% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,94 (dd, *J*=14,1, 7,4, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 313,1 [M+1]⁺; p.f. 256-258° C.

5.1.125 Ejemplo 125

SÍNTESIS DE 6-(3-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 3-(3-Bromofenil)-1H-1,2,4-triazol. En un tubo sellado, una solución de 3-bromobenzaldehído (1,0 g, 5,0 mmol) se trató con dimetilformamida dimetilacetal (5 mL) a 100° C durante 6 h. Una vez que la reacción se había completado, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se trató con hidrazina (2 mL) y ácido acético (10 gotas) a temperatura ambiente durante 1 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se secó bajo alto vacío y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z* 226,1[M+1]⁺.

B. 3-(3-(Trimetilestannil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. Una solución de 3-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,5 g, 2,25 mmol) en tolueno seco (20 mL) se trató con hexametilditina (0,88 g, 2,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (255 mg, 0,22 mmol) en un tubo sellado a 110° C durante 2,5 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el estannano deseado (200 mg, 29%). MS (ESI) *m/z* 310,3[M+1]⁺.

C. 6-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (253 mg, 0,81 mmol), 3-(3-(trimetilestannil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (300 mg, 0,97 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (57 mg, 0,081 mmol) en DMF (10 mL) durante 1,5 h a 110° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y el residuo se recogió en DMSO (2 mL) y se calentó a 100° C hasta que se disolvió completamente. Al enfriar, se agregó agua y el producto deseado precipitó de la solución. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11% de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 3,75 (d, J=6,8, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 376,2 [M+1]⁺; p.f. 305-307° C.

5.1.126 Ejemplo 126

SÍNTESIS DE 1-((1R,4R)-4-(HIDROXIMETIL)CICLOHEXIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Ácido (1r,4r)-4-(terc-Butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico. Ácido (1r,4r)-4-aminociclohexanocarboxílico (2 g, 14 mmol) se colocó en THF (30 mL). Se agregó hidróxido de sodio acuoso (14 mL, 1M), seguido de di-t-Butil-dicarbonato (6,7 g, 31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se acidificó hasta un pH de 4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material resultante se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 35% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,72 (d, J=8,1, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

B. (1r,4r)-4-(Hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Una solución de ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (1,2 g, 4,9 mmol), isoButilcloroformato (0,65 mL, 4,9 mmol) y N-metil morfolina (1,6 mL, 15 mmol) en tetrahidrofuran anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 30 min. Se agregó borohidruro de sodio (0,56 g, 15 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. La reacción se inactivó con metanol y se trató con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,05 g, 95% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,72 (d, J=8,1, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,1 (m, 2H), 0,9 (m, 2H).

C. Hidrocloruro de ((1r,4r)-4-aminociclohexil)metanol. Se colocó (1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,33 g, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1M en 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó. El residuo se trató con acetato de etilo, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,13 g, 56% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (bs, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 0,93 (m, 2H).

D. ((1r,4r)-4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexil)metanol. Se hicieron reaccionar 2-amino-3,5-dibromopirazina (0,3 g, 1,2 mmol), hidrocloruro de ((1r,4r)-4-aminociclohexil)metanol (0,22 g, 1,33 mmol) y diisopropiletilamina (0,51 g, 4 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (30-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 47,7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 301 [M+1]⁺.

E. ((1r,4r)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexil)metil 1H-imidazol-1-carboxilato. Se hicieron reaccionar ((1r,4r)-4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexil)metanol (0,19 g, 0,63 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,13 g, 0,79 mmol) en tetrahidrofuran de conformidad con el Procedimiento General D1 y se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (50-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 75% de rendimiento). MS (ESI) m/z 421 [M+1]⁺.

F. 1-((1r,4r)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 1H-imidazol-1-carboxilato de ((1r,4r)-4-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexil)metilo (0,2 g, 0,47 mmol), ácido 4-hidroxibencenoborónico (0,065 g, 0,47 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,038 g, 0,047 mmol) y carbonato de sodio (0,25 g, 2,35 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (2 mL) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 20 min. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y se trituró con éter de etilo para proporcionar un sólido blancuzco (22,4 mg, 14% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8, 2H), 6,87 (d, J=8,8, 2H), 4,48 (t, J=5,0, 1H), 4,21 (t, J=12, 1H), 3,28 (t, J=6, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,89 (d, J=12, 2H), 1,81 (d, J=12, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 341,3[M+1]⁺; p.f. 324-326° C.

5.1.127 Ejemplo 127

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1S,4S)-4-METOXICICLOHEXIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (1s,4s)-4-Hidroxiciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se agitó hidrocloreto de (1s,4s)-4-aminociclohexanol (4 g, 26 mmol) en hidróxido de sodio 1M (26 mL, 26 mmol) y 2-propanol (30 mL). dicarbonato de di-terc-butilo (7 g, 32 mmol) se agregó y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco (4,3 g, 77% de rendimiento).

B. Hidrocloreto de (1s,4s)-4-metoxiciclohexanamina. Se disolvió (1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexilcarbamato de terc-butilo (3,8 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofuran (50 mL) seguido por la adición de 15-corona-5 (0,35 mL, 2 mmol) y 95% de hidruro de sodio (850 mg, 17 mmol). Se agregó yodometano (1,2 mL, 19 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto metilato como un aceite. El sólido se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido (2,3 g, 79% de rendimiento en 2 etapas).

C. 6-Bromo-N²-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)pirazina-2,3-diamina. Se calentaron hidrocloreto de 3,5-dibromopirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), (1s,4s)-4-metoxiciclohexanamina (200 mg, 1,2 mmol), diisopropiltilamina (0,5 mL) y n-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 2 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (110 mg, 36% de rendimiento). MS (ESI) m/z 301,0 [M+1]⁺.

D. 6-Bromo-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-N²-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)pirazina-2,3-diamina (110 mg, 0,36 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (178 mg, 1,1 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 1 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (75 mg, 63% de rendimiento). MS (ESI) m/z 327,0 [M+1]⁺.

E. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (75 mg, 0,22 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (35 mg, 0,25 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8 mg, 0,01 mmol), carbonato de sodio 1M (0,6 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el material resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo resultante se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (70 mg, 52% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,0, 2H), 6,86 (d, J=8,6, 2H), 4,24-4,32 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,03 (d, J=12,9, 2H), 1,47-1,57 (m, 4H); MS (ESI) m/z 341,0 [M+1]⁺; p.f. 256-258° C.

5.1.128 Ejemplo 128

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1R,4R)-4-(METOXIMETIL)CICLOHEXIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (1r,4r)-4-(Metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se lavó tres veces hidruro de sodio (0,055 g, 2,29 mmol, suspensión 60% en peso en aceite mineral) con hexanos (porciones de 10 mL) y se suspendió en tetrahidrofuran anhidro (8 mL). La mezcla se enfrió a 0° C bajo nitrógeno. Se agregaron (1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (véase Ejemplo 126,B) (0,35 g, 1,53 mmol) y 15-corona-5 (0,354 g, 1,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min a 0° C. Se agregó por goteo yoduro de metilo (0,227 g, 1,6 mmol) y se agitó a 0° C durante otros 30 min. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó el hidruro sobrante mediante la adición lenta de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El material resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (25-70% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 83% de rendimiento). MS (ESI) m/z 244,1 [M+1]⁺.

B. Hidrocloreto de (1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexanamina. (1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,31 g, 1,27 mmol) se trató con HCl 1N en 1,4-dioxano (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se secaron bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,21 g, 92% de rendimiento). MS (ESI) m/z 144,3 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-N²-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)pirazina-2,3-diamina. Se hicieron reaccionar hidrocloreto de 2-amino-3,5-dibromopirazina (0,317 g, 1,25 mmol), (1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexanamina (0,21 g, 1,16 mmol) y diisopropiltilamina (0,45 g, 3,5 mmol) de conformidad con el Procedimiento General A y se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (30-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título

(0,15 g, 41% de rendimiento). MS (ESI) m/z 315 $[M+1]^+$.

D. 4-(5-Amino-6-((1*r*,4*r*)-4-(metoximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol. Se combinaron 6-bromo- N^2 -((1*r*,4*r*)-4-(metoximetil)ciclohexil)pirazina-2,3-diamina (0,15 g, 0,47 mmol), ácido 4-hidroxibencenoborónico (0,065 g, 0,47 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,04 g, 0,047 mmol) y carbonato de sodio (0,25 g, 2,38 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (2 mL) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 20 min. El material resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (10% hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 96% de rendimiento). MS (ESI) m/z 329 $[M+1]^+$.

E. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1*r*,4*r*)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona. Una solución de 4-(5-amino-6-((1*r*,4*r*)-4-(metoximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol (0,15 g, 0,45 mmol) y urea (0,055 g, 0,91 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (30% hexanos en acetato de etilo) seguido de HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, 20% de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,90 (s, 1*H*), 9,69 (s, 1*H*), 8,35 (s, 1*H*), 7,85 (d, $J=8,4$, 2*H*), 6,87 (d, $J=8,4$, 2*H*), 4,21 (m, 1*H*), 3,26 (s, 3*H*), 3,2 (d, $J=6$, 2*H*), 2,37 (m, 2*H*), 1,84 (m, 4*H*), 1,65 (m, 1*H*), 1,13 (m, 2*H*); MS (ESI) m/z 355,3 $[M+1]^+$; p.f. 300-303° C.

5.1.129 Ejemplo 129

SÍNTESIS DE 6-(1-METIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)-1-((TETRAHIDRO-2*H*-PIRAN-4-IL)METIL)-1*H*-IMIDAZO[4,5-*B*]PIRAZIN-2(3*H*)-ONA

A. 6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona. Se combinaron 6-bromo-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,2 g, 0,63 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,16 g, 0,76 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,05 g, 0,063 mmol) y fosfato de potasio (0,53 g, 2,5 mmol) en dimetilformamida (5 mL) y agua (1 mL) en un tubo sellado y se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo) seguido de HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 9% de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,89 (s, 1*H*), 8,22 (s, 2*H*), 7,96 (s, 1*H*), 3,89 (s, 3*H*), 3,82 (d, 2*H*), 3,73 (d, $J=7$, 2*H*), 3,25 (t, $J=8$, 2*H*), 2,12 (m, 1*H*), 1,55 (d, 2*H*), 1,3 (m, 2*H*); MS (ESI) m/z 315,3 $[M+1]^+$; p.f. 224-226° C.

5.1.130 Ejemplo 130

SÍNTESIS DE 1-(((1*R*,4*R*)-4-HIDROXICICLOHEXIL)METIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1*H*-IMIDAZO[4,5-*B*]PIRAZIN-2(3*H*)-ONA

A. (1*r*,4*r*)-4-Hidroxiciclohexanocarboxamida. Se agitaron juntos ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5,4 g, 38 mmol), cloruro de amonio (2,2 g, 41 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (15,6 g, 41 mmol), trietilamina (16 mL, 113 mmol) y acetonitrilo (80 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y se trituró con acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (3,7 g, 69% de rendimiento). MS (ESI) m/z 144,1 $[M+1]^+$.

B. Hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexanol. Se disolvió (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexano carboxamida (1,4 g, 10 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL). Se agregó complejo de metilsulfuro de cloroborano (2,1 mL, 20 mmol) y la reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol. Se agregó cloruro de hidrógeno 4*N* en dioxano (5 mL) a la reacción y la solución se concentró. El residuo se trituró con 10% de metanol acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco después de filtrarse (1,2 g, 75% de rendimiento). MS (ESI) m/z 303,3 $[M+1]^+$.

C. (1*r*,4*r*)-4-((3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)ciclohexanol. Se calentaron hidrocloruro de 3,5-dibromopirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), (1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexanol (200 mg, 1,2 mmol), diisopropiletilamina (1 mL) y *n*-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 2 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (138 mg, 46% de rendimiento). MS (ESI) m/z 303,3 $[M+1]^+$.

D. 6-Bromo-1-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona. Se calentaron (1*r*,4*r*)-4-((3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)ciclohexanol (138 mg, 0,45 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (223 mg, 1,4 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 1 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (125 mg, 83% de rendimiento). MS (ESI) m/z 311,3 $[M+1]^+$.

E. 1-(((1*r*,4*r*)-4-Hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona. Se calentaron 6-Bromo-1-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2(3*H*)-ona (125 mg, 0,4 mmol), ácido 4-

hidroxifenilborónico (61 mg, 0,44 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (15 mg, 0,02 mmol), carbonato de sodio 1M (1 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el material resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (53 mg, 35% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 4,49 (d, J=4,3, 1H), 3,70 (d, J=7,0, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (s, 2H), 1,07 (t, J=10,3, 4H); MS (ESI) m/z 341,5 [M+1]⁺; p.f. 332-334° C.

5.1.131 Ejemplo 131

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((TETRAHIDROFURÁN-3-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Hidrocloruro de (tetrahidrofuran-3-il)metanamina. Una solución de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído (50 p % en agua, 5 mL, 25 mmol), cloruro de amonio (13 g, 25 mmol), níquel Raney (2 mL en suspensión) en metanol se hizo reaccionar en un agitador Parr bajo 40 psi de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a un aceite. El aceite se agregó dioxano (50 mL), hidróxido de sodio 1M (50 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,5 g, 25 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a un aceite. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar a transparente aceite. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La solución se concentró y se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco, (0,33 g, 10% de rendimiento). MS (ESI) m/z 101,9 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-N²-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirazina-2,3-diamina. Se calentaron hidrocloruro de 3,5-dibromopirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), (tetrahidrofuran-3-il)metanamina (0,33 g, 2,4 mmol), diisopropiltilamina (0,5 mL) y n-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 2 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (140 mg, 51% de rendimiento). MS (ESI) m/z 303,3 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-N²-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirazina-2,3-diamina (140 mg, 0,5 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (250 mg, 1,5 mmol) y dioxano (5 mL) a reflujo durante 3 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (90 mg, 60% de rendimiento). MS (ESI) m/z 299,0 [M+1]⁺.

D. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (90 mg, 0,3 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (50 mg, 0,36 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (11 mg, 0,017 mmol), carbonato de sodio 1M (1 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (60 mg, 64% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J=9,0, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 3,86 (d, J=7,4, 2H), 3,80 (td, J=8,1, 5,7, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H); MS (ESI) m/z 313,5 [M+1]⁺; p.f. 256-258° C.

5.1.132 Ejemplo 132

SÍNTESIS DE 1-(((1S,4S)-4-HIDROXICICLOHEXIL)METIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (1s,4s)-4-Hidroxiciclohexanocarboxamida. Se agitaron juntos ácido (1s,4s)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5,4 g, 38 mmol), cloruro de amonio (2,2 g, 41 mmol), Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (15,6 g, 41 mmol), trietilamina (16 mL, 113 mmol) y acetonitrilo (80 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y después se trituró con acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco (2,1 g, 39% de rendimiento). MS (ESI) m/z 144,1 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de (1s,4s)-4-(Aminometil)ciclohexanol. (1s,4s)-4-hidroxiciclohexano carboxamida (1,4 g, 10 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (15 mL). Se agregó complejo de metilsulfuro de cloroborano (2,1 mL, 20 mmol) y la reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol. Se agregó a la reacción cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (5 mL) y la solución se concentró. El residuo se trituró con 10% de metanol acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco después de filtrarse, (0,2 g, 10% de rendimiento). MS (ESI) m/z 130,1 [M+1]⁺.

C. (1s,4s)-4-((3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)ciclohexanol. Se calentaron hidrocloruro de 3,5-Dibromo-

pirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), (1s,4s)-4-(aminometil)ciclohexanol (200 mg, 1,2 mmol), diisopropiletilamina (1 mL) y n-butanol (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 2 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (135 mg, 45% de rendimiento). MS (ESI) m/z 303,3 [M+1]⁺.

- 5 D. 6-Bromo-1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron (1s,4s)-4-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)ciclohexanol (135 mg, 0,45 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (218 mg, 1,3 mmol) y dioxano (3 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 200° C durante 1 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-10% de metanol acetato de etilo) para proporcionar un sólido beige (80 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI) m/z 311,3 [M+1]⁺.
- 10 E. 1-(((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (80 mg, 0,2 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (33 mg, 0,24 mmol), aducto de diclorometano de 'dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (7 mg, 0,02 mmol), carbonato de sodio 1M (0,6 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un
- 15 pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (25 mg, 37% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,6, 2H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 4,34 (d, J=3,5, 1H), 3,75 (d, J=7,0, 2H), 3,71 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 6H); MS (ESI) m/z 341,8 [M+1]⁺; p.f. 314-316° C.
- 20

5.1.133 Ejemplo 133

SÍNTESIS DE 6-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 25 A. 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 5-bromo-1H-bencimidazol (1,06 g, 5,38 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g, 5,91 mmol), trietilamina (0,9 mL, 6,45 mmol) y dimetilaminopiridina (unos pocos cristales) en tetrahidrofuran anhidro (15 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-55% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,85 g, 54%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 297,3 [M+1]⁺.
- 30 B. 5-(Trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,68 mmol), hexametilditina (0,45 mL, 2,02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (195 mg, 0,17 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (640 mg, 100%). MS (ESI) m/z 383,2 [M+1]⁺.
- 35 C. Hidrocloruro de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 5-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de terc-butilo (640 mg, 1,7 mmol), 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (420 mg, 1,3 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (90 mg, 0,13 mmol) en DMF (25 mL) durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas) y se sometieron a sonicación. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (48 mg, 10% de rendimiento) como la sal hidrocloruro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,0, 1,6, 1H), 7,80 (d, J=8,8, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,80 (d, J=7,2, 2H), 3,27 (d, J=11,6, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 351,2 [M+1]⁺.
- 40
- 45

5.1.134 Ejemplo 134

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(MORFOLINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 50 A. 4-[2-Oxo-3-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-imidazolino[4,5-e]pirazin-5-il]bencenocarbonitrilo. Se combinaron 6-bromo-1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona (0,700 g, 2,24 mmol), ácido 4-cianofenilborónico, (0,395 g, 2,69 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,183 g, 0,224 mmol), carbonato de potasio (1,90 g, 8,96 mmol), dimetilformamida (15 mL) y agua (5 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 100° C durante 3 h. La solución se condensó bajo presión
- 55 reducida y el material resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró. El residuo resultante se recogió en metanol y se sometió a sonicación durante 10 min. El producto precipitó y se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,497 g, 66%). MS (ESI) m/z 336,4 [M+1]⁺.

B. 4-(2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo. Una solución de 4-[2-oxo-3-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-hidrobencimidazol-5-il]bencenocarbonitrilo (0,497 g, 1,48 mmol) en etanol (100 mL) se enfrió a 0° C y se insufló cloruro de hidrógeno gas a través de la solución durante 10 min. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa como la sal hidrocioruro (0,637 g, 95%). MS (ESI) m/z 382 [M+1]⁺.

C. 6-(4-(5-(Morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (0,20 g, 0,525 mmol), 2-morfolinoacetohidrazida (0,334 g, 2,1 mmol) y trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) y metanol (4 mL) se hizo reaccionar como se describe en el Procedimiento General F. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se recogió en cloruro de metileno. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-80% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó producto puro 95,9% de pureza (0,11 g, 44%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 3,75 (m, 7H), 3,43 (m, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 477,5 [M+1]⁺; p.f. 281-283° C.

5.1.135 Ejemplo 135

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(3-(2-OXOPIRROIDIN-1-IL)PROPI)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(3-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona. Se agitaron 3,5-dibromo-pirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (426 mg, 1 mmol) y n-butanol (2 mL) a 100° C bajo nitrógeno durante 3 d. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 315,9 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 1-(3-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona (250 mg, 0,8 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (387 mg, 2,4 mmol) y dioxano (5 mL) a reflujo durante 3 h. La reacción se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar a transparente aceite. MS (ESI) m/z 342,1 [M+1]⁺.

C. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (119 mg, 0,35 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (53 mg, 0,39 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (13 mg, 0,017 mmol), carbonato de sodio 1M (1 mL, 0,8 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el material resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (69 mg, 24% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,6, 2H), 6,86 (d, J=8,6, 2H), 3,84 (t, J=7,2, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,25 (t, J=7,0, 2H), 2,16 (t, J=8,0, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H); MS (ESI) m/z 354,4 [M+1]⁺; p.f. 305-306° C.

5.1.136 Ejemplo 136

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(2-MORFOLINOETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N²-(2-morfolinoetil)pirazina-2,3-diamina. En un tubo sellado, una solución de 5-bromopirazina-2,3-diamina (5,0 g, 19,7 mmol), 2-morfolinoetanamina (5,14 g, 39,5 mmol), diisopropiltilamina (6,9 mL, 39,5 mmol) en N-butanol (100 mL) se calentó a 120° C durante 17 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en hexanos y dietiléter y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (5,23 g, 88%). MS (ESI) m/z 304,2 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un tubo sellado, una solución de 6-bromo-N²-(2-morfolinoetil)pirazina-2,3-diamina (5,23 g, 17,2 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (4,2 g, 25,89 mmol) en tetrahydrofurán (50 mL) se calentó a 110° C. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se recogió en hexanos y dietiléter, se sometió a sonicación, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto (4,65 g, 82% de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 328,2[M+1]⁺.

C. Hidrocioruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (300 mg, 0,95 mmol), ácido [4-(N-metilaminocarbonil)fenil]borónico (205 mg, 1,15 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (80 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (805 mg, 3,8 mmol) en DMF (30 mL) y agua (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en dietiléter (algunas gotas) y se sometieron a sonicación. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-

morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (67 mg, 16%) como un sólido incoloro de sal hidrocloreuro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) 8,38 (s, 1H), 8,84 (d, $J=8,4$, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,4$, 2H), 4,45 (t, $J=5,6$, 2H); 4,07 (d, $J=12,4$, 2H), 3,82 (d, $J=12,4$, 2H), 3,69-3,64 (m, 4H); MS (ESI) m/z 342,15 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.137 Ejemplo 137

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(4-(OXAZOL-5-IL)FENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 5 A. 5-(4-Bromofenil)oxazol. Una solución de 2,4-dibromoacetofenona (2,5 g, 9,0 mmol) en formamida (40 mL) se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 2,5 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con cloruro de metileno ($2\times$), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 19%). MS (ESI) m/z 226,1 $[\text{M}+1]^+$.
- 10 B. 5-(4-(Trimetilestannil)fenil)oxazol. Una solución de 5-(4-bromofenil)oxazol (380 mg, 1,70 mmol), hexametilditina (0,45 mL, 2,02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (195 mg, 0,17 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100°C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (250 mg, 47%). MS (ESI) m/z 305,8 $[\text{M}+1]^+$.
- 15 C. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(oxazol-5-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 5-(4-(trimetilestannil)fenil)oxazol (250 mg, 0,8 mmol), 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55, B) (208 mg, 0,66 mmol), diclorobis-(trifenilfosfina)paladio(II) (42 mg, 0,06 mmol) en DMF (10 mL) durante 2 h a 90°C . El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con hidróxido de amonio acuoso 6N (algunas gotas). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se recogió en agua (2 mL) y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 8% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$, 2H), 7,91 (d, $J=8,4$, 2H), 3,74 (d, $J=7,2$, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 376,2 $[\text{M}+1]^+$.
- 20

25 5.1.138 Ejemplo 138

SÍNTESIS DE 6-(2-METIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- A. 6-Bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 4,73 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,09 g, 5,21 mmol), trietilamina (0,72 mL, 5,67 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (unos pocos cristales) en tetrahidrofuran anhidro (15 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-55% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,22 g, 15%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 313,2 $[\text{M}+1]^+$.
- 30 B. 2-Metil-6-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,70 mmol), hexametilditina (0,19 mL, 0,84 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,081 g, 0,07 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100°C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 44%). MS (ESI) m/z 397,3 $[\text{M}+1]^+$.
- 35 C. Hidrocloreuro de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 2-metil-6-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,30 mmol), 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101, B) (96 mg, 0,3 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (21 mg, 0,03 mmol) en DMF (5 mL) durante 1,5 h a 90°C . El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas), se sometieron a sonicación y se concentraron. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 6,5% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,4$, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,81 (d, $J=8,0$, 2H), 3,26 (t, $J=11,2$, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 3H), 0,89-0,86 (m, 2H); MS (ESI) m/z 365,1 $[\text{M}+1]^+$.
- 40
- 45

50 5.1.139 Ejemplo 139

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(METOXIMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(5-(Metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato

de etilo (véase Ejemplo 134,B) (0,205 g, 0,538 mmol), 2-metoxiacetohidrazida (0,224 g, 2,15 mmol), trietilamina (1,5 mL, 10,8 mmol) y metanol (4 mL) se hicieron reaccionar como se describe en el Procedimiento General F. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se recogió en cloruro de metileno. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano) proporcionó producto puro 98,6% de pureza (0,076 g, 34%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,16 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 3,96 (m, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 422,5 [M+1]⁺; p.f. 273-276° C.

5.1.140 Ejemplo 140

SÍNTESIS DE 1-((1S,4S)-4-(HIDROXIMETIL)CICLOHEXIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Ácido (1s,4s)-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico. Se disolvió ácido (1s,4s)-4-amino-ciclohexano carboxílico (2 g, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y se agregaron di-t-Butil-dicarbonato (6,1 g, 28 mmol) y bicarbonato de sodio (4,06 g, 48 mmol) disueltos en agua (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó por goteo solución saturada de hidrógenosulfato de potasio hasta que se detuvo la evolución gaseosa. El disolvente se eliminó y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 244,4[M+1]⁺.

B. ácido (1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato (1s,4s)-4-(terc-Butoxi-carbonilamino)ciclohexanocarboxílico de terc-butilo (3,4 g, 14 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran anhidro (20 mL) y la solución se enfrió a -10° C (hielo/baño de metanol). Se agregaron N-metilmorfolina (1,41 g, 14 mmol) e isobutylclorofornato (1,91 g, 14 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. Se agregó borohidruro de sodio (1,59 g, 42 mmol) en una porción, la reacción se calentó hasta 0° C y se agregó por goteo metanol (5 mL). La reacción se agitó durante 30 min a 0° C y se inactivó con solución saturada de hidrógenosulfato de potasio (5 mL), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite que solidificó al reposar (3,2 g, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 230,6[M+1]⁺.

C. Hidrocloruro de ((1s,4s)-4-aminociclohexil)metanol. Se colocó (1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (3,5 mL, 13,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó. El residuo se trató con éter, se soncó y se filtró. El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,61 g, 84,7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 130,1 [M+1]⁺.

D. ((1s,4s)-4-(3-Amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexil)methanol. Se disolvieron 2-amino-3,5-dibromopirazina (1,53 g, 6 mmol), hidrocloruro de ((1s,4s)-4-aminociclohexil)metanol (1,0 g, 6 mmol) y diisopropiletilamina (2,32 g, 18 mmol) en n-butanol (3 mL) y hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (30-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 23% de rendimiento). MS (ESI) m/z 301,3 [M]⁺, 303,3 [M+2]⁺.

E. 4-(5-Amino-6-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol. Se hicieron reaccionar ((1s,4s)-4-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexil)metanol (0,42 g, 1,39 mmol), ácido 4-hidroxibenceno borónico (0,192 g, 1,39 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,113 g, 0,139 mmol) y carbonato de sodio (0,74 g, 6,97 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B2 y se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (50-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,175 g, 40% de rendimiento). MS (ESI) m/z 315,5 [M+1]⁺.

F. 1-((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 4-(5-amino-6-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol (0,175 g, 0,557 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (0,27 g, 1,67 mmol) y tetrahidrofuran (3 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 120° C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se agregó carbonato de potasio (1 g, 7,2 mmol) en metanol (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un sólido blancuzco (17,0 mg, 9% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8, 2H), 6,86 (d, J=8,8, 2H), 4,58 (t, J=5,6, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,64 (t, J=5,6, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 341,3[M+1]⁺; p.f. 208-210° C.

5.1.141 Ejemplo 141

SÍNTESIS DE 6-(3-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. 4-Bromo-3-metil-1H-pirazol (0,3 g, 1,86 mmol), dicarbonato de di-t-Butilo (0,65 g, 2,98 mmol) e hidróxido de sodio (0,082 g, 2,05 mmol) se colocaron en 1,4-dioxano (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 261,3 [M]⁺, 263,3 [M+2]⁺.

B. 3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Se colocaron 4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,535 g, 2,1 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,156 g, 0,19 mmol) y acetato de potasio (0,56 g, 5,7 mmol) en un tubo sellado, en DMSO (5 mL). El sistema se lavó con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 90° C durante 18 h. El disolvente se eliminó y el producto deseado se aisló utilizando cromatografía de gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 50% de rendimiento). MS (ESI) m/z 209,1 [M+1]⁺.

C. 3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se colocaron 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,2 g, 0,96 mmol), di-t-Butildicarbonato (0,4 g, 1,8 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,79 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se agitó, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente durante dos días. El disolvente se eliminó y el producto deseado se aisló utilizando cromatografía de gel de sílice (25% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,175 g, 59% de rendimiento). MS (ESI) m/z 309,4 [M+1]⁺.

D. 6-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,16 g, 0,51 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,175 g, 0,56 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (0,43 g, 2,05 mmol) en DMF (3 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó en un tubo sellado a 100° C durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,036 g, 22% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,82 (d, J=12, 2H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,23 (t, J=10, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,54 (d, J=12, 2H), 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 315,1 [M+1]⁺; p.f. 222-224° C.

5.1.142 Ejemplo 142

SÍNTESIS DE 6-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(1H-Pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,25 g, 0,8 mmol), ácido pirazol-4-borónico (0,1 g, 0,89 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,065 g, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (0,68 g, 3,2 mmol) en DMF (3 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó en un tubo sellado a 100° C durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó en cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,075 g, 31% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,82 (d, J=11,6, 2H), 3,74 (d, J=7,2, 2H), 3,25 (t, J=11,2, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,54 (d, J=10,8, 2H), 1,30 (m, 2H); MS (ESI) m/z 301,3 [M+1]⁺; p.f. 238-240° C.

5.1.143 Ejemplo 143

SÍNTESIS DE 6-(2-AMINO-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 5-bromo-1H-bencimidazol-2-amino (1 g, 4,71 mmol), dicarbonato de di-t-Butilo (3,81 g, 17,45 mmol), trietilamina (1,44 mL, 10,36 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (unos pocos cristales) en tetrahidrofuran anhidro (15 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,690 g, 70%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 514,2[M+1]⁺.

B. 2-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol), hexametilditina (0,15 mL, 0,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,067 g, 0,06 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 34%). MS (ESI) m/z 598,4[M+1]⁺.

C. Dihidrocloreto de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,20 mmol), 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (63 mg, 0,2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol) en DMF (5 mL) se hizo reaccionar durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas), se sometieron a sonicación y se concentraron. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (10,2 mg, 12,7% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,54 (d, J=11,2, 2H), 12,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),

7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4, 1H), 7,44 (d, J=8,4, 1H), 3,84 (d, J=10,8, 2H), 3,79 (d, J=10,8, 2H), 3,26 (t, J=10,8, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 3H); MS (ESI) m/z 366,1 [M+1]⁺.

5.1.144 Ejemplo 144

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(5-(2-Hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 134,B) (0,20 g, 0,525 mmol), 1-hidroxi-isopropil hidrazida (0,248 g, 2,10 mmol), trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) y metanol (4 mL) se hicieron reaccionar como se describe en el Procedimiento General F. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,9% de pureza, (15 mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 4H), 3,96 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 1,67 (m, 8H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 436,5 [M+1]⁺; p.f. 249-253° C.

5.1.145 Ejemplo 145

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-ISOPROPIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(5-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 134,B) (0,20 g, 0,525 mmol), 2-metilpropanohidrazida (0,214 g, 2,1 mmol), trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) y metanol (4 mL) se hicieron reaccionar como se describe en el Procedimiento General F. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,9% de pureza, (27 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,14 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 3,43 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,4, 6H); MS (ESI) m/z 420,5 [M+1]⁺; p.f. 305-308° C.

5.1.146 Ejemplo 146

SÍNTESIS DE HIDROCLORURO DE 4-(2-METOXI-1-(2-MORFOLINOETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-6-IL)BENZAMIDA

A. 4-(3-(2-Morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 136,B) (500 mg, 1,52 mmol), ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (302 mg, 1,82 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (124 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (1280 mg, 6,08 mmol) en DMF (30 mL) y agua (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el material se usó en la siguiente etapa como una sal TFA. MS (ESI) m/z 369,1 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida. En un tubo sellado, la sal TFA de 4-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (200 mg, 0,41 mmol) se trató con N,N-dimetilformamida dineopentil acetal a 96° C durante 2 h. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con ácido clorhídrico 4N en dietiléter (algunas gotas), se sometieron a sonicación y se concentraron. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 11%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4, 2H), 8,03 (bs, 1H), 7,99 (d, J=8,4, 2H), 4,38 (t, J=5,6, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 6H), 3,39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 383,1 [M+1]⁺.

5.1.147 Ejemplo 147

SÍNTESIS DE 4-(1-((1S,4S)-4-HIDROXICICLOHEXIL)-2-METOXI-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-6-IL)BENZAMIDA

A. 4-(3-((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (250 mg, 0,79 mmol), ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (160 mg, 1,2 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (65 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (676 mg, 3,19 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) de conformidad con el

Procedimiento General C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el producto se usó en la siguiente etapa como una sal TFA. MS (ESI) m/z 354,2[M+1]⁺.

B. 4-(1-((1s,4s)-4-Hidrox ciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida. En un tubo sellado, la sal TFA de 4-(3-((1s,4s)-4-hidrox ciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida (172 mg, 0,41 mmol) se trató con N,N-dimetilformamida dineopentil acetal a 96° C durante 2 h. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con ácido clorhídrico 4N en dietiléter (algunas gotas) y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 15%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,4, 2H), 8,05 (bs, 1H), 7,97 (d, J=8,4, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,79 (q, J=12,4, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 3H), 1,28-1,23 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 1H); MS (ESI) m/z 368,1 [M+1]⁺.

5.1.148 Ejemplo 148

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1S,4S)-4-(METOXIMETIL)CICLOHEXIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Hidruro de sodio (1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,204 g, 8,5 mmol, 60% en peso suspensión en aceite mineral) se lavó tres veces con hexanos (porciones de 10 mL), se suspendió en tetrahidrofuran anhidro (10 mL) y se enfrió a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se agregaron (1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (véase Ejemplo 140,B) (1,5 g, 6,55 mmol) y 15-corona-5 (1,52 g, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 30 min. Se agregó por goteo yoduro de metilo (0,98 g, 6,9 mmol) y se continuó agitando a 0° C durante 30 min. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó el hidruro sobrante mediante la adición lenta de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron y se concentraron. El material resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (25-70% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,70 g, 44% de rendimiento). MS (ESI) m/z 244,1 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de (1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexanamina. Se colocó (1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,70 g, 2,63 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (2,5 mL, 10,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó. El residuo resultante se trató con éter y metanol, se sometió a sonicación, se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,51 g, 98,6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 130,1[M+1]⁺.

C. 6-Bromo-N²-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)pirazina-2,3-diamina. Se disolvieron hidrocloruro de 2-amino-3,5-dibromopirazina (0,845 g, 3,34 mmol), (1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexanamina (0,5 g, 2,78 mmol) y diisopropiletamina (0,72 g, 5,57 mmol) en n-butanol (3 mL) y se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General A. La mezcla se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,348 g, 40% de rendimiento). MS (ESI) m/z 315,5 [M]⁺, 317,5 [M+2]⁺.

D. 4-(5-Amino-6-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol. Se combinaron (3-6-bromo-N²-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)pirazina-2,3-diamina (0,348 g, 1,1 mmol), 4-hidroxibenceno ácido borónico (0,168 g, 1,2 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,09 g, 0,11 mmol) y fosfato de potasio (0,93 g, 4,3 mmol) en DMF (3 mL) y agua (0,2 mL) y se calentó juntos en un tubo sellado a 150° C durante 2 h. El producto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (1:9 hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 94% de rendimiento). MS (ESI) m/z 329,5 [M+1]⁺.

E. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 4-(5-amino-6-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexilamino)pirazin-2-il)fenol (0,34 g, 1,0 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (0,67 g, 4 mmol) y tetrahidrofuran (5 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 80° C durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron carbonato de potasio (0,15 g, 1,1 mmol) y metanol (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:2 hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,12 g, 34% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,8, 2H), 6,85 (d, J=8,8, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,6 (d, J=7,6, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 355,3 [M+1]⁺; p.f. 236-238° C.

5.1.149 Ejemplo 149

SÍNTESIS DE 6-(3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-6-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,700 g, 3,53 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,847 g, 3,88 mmol) y trietilamina (0,984 mL, 7,1 mmol) en

tetrahidrofuran (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido (1,03 g, 98%). El material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI) m/z 299 $[M+1]^+$.

B. 6-(Trimetilestannil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxilato de terc-butilo (0,167 g, 0,560 mmol), hexametilditina (0,220 g, 0,672 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0647 g, 0,07 mmol) en tolueno (4 mL) se calentó en un tubo sellado a 115° C durante 90 min. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano) proporcionó producto puro (0,165 g, 64%). MS (ESI) m/z 382,9 $[M+1]^+$.

C. 6-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,135 g, 0,432 mmol), 6-(trimetilestannil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-carboxilato de terc-butilo (0,165 g, 0,432 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,028 g, 0,04 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se calentó en un tubo sellado a 115° C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano) proporcionó producto puro (0,053 g, 44%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 352,4 $[M+1]^+$; p.f. 367-370° C.

5.1.150 Ejemplo 150

SÍNTESIS DE 1-(2-(2,2-DIMETILTETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-6-(4-HIDROXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-1-(2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (161 mg, 0,6 mmol), hidrocloreuro de 2-(2,2-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-etilamina (100 mg, 0,5 mmol), diisopropiletilamina (0,5 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 2 h para proporcionar 6-bromo-N²-(2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil)pirazina-2,3-diamina bruta. MS (ESI) m/z 329,5, 331,5 $[M+1]^+$. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (194 mg, 1,2 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó nuevamente en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). El producto que contenía fracciones se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (90 mg, 42% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) m/z 355,4 $[M]^+$, 357,4 $[M+2]^+$.

B. 1-(2-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (90 mg, 0,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (46 mg, 0,33 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9 mg, 0,012 mmol), carbonato de sodio 1M (0,75 mL, 0,075 mmol) y dioxano (1,5 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco (45 mg, 48% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J=9,0, 2H), 3,82-3,94 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 0,99-1,08 (m, 4H), 0,91-0,98 (m, 4H); MS (ESI) m/z 354,4 $[M+1]^+$; p.f. 232-234° C.

5.1.151 Ejemplo 151

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol. Una solución de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol (1,0 g, 4,48 mmol), hexametilditina (1,08 mL, 4,93 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,508 g, 0,06 mmol) en tolueno (15 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,20 g, 87%). MS (ESI) m/z 309,3 $[M+1]^+$.

B. 6-(4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 1-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-pirazol (300 mg, 0,97 mmol), 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (304 mg, 0,97 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (68 mg, 0,097 mmol) en DMF (15 mL) durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se trataron con hidróxido de amonio acuoso 6N (algunas gotas). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se recogió en agua (2 mL) y el sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (14,5 mg, 4% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,57 (s, 1H), 8,32

(d, J=8,8, 2H), 8,01 (d, J=8,8, 2H), 7,68 (s, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 2H); MS (ESI) m/z 377,3 [M+1]⁺; p.f. 294-296° C.

5.1.152 Ejemplo 152

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-MORFOLINOETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

5 A. 4-(3-(2-Morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. Se hicieron reaccionar 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 136,B) (700 mg, 2,13 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (376 mg, 2,56 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (171 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio (1,80 mg, 6,52 mmol) en DMF (30 mL) y agua (8 mL) de conformidad con el Procedimiento General C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron y el producto deseado (410 mg, 41%) se usó en la siguiente etapa como una sal TFA. MS (ESI) m/z 351,4[M+1]⁺.

10 B. 4-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo. Se insufló gas HCl en una suspensión de 4-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (410 mg, 0,88 mmol) en etanol anhidro (30 mL) a 0° C. El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al completarse la conversión del producto (se controló mediante LCMS), los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el sólido resultante se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado (460 mg, 1,16 mmol). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 397,3[M+1]⁺.

15 C. 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 4-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (460 mg, 1,16 mmol) en metanol (15 mL) se trató con hidrazida fórmica (278 mg, 4,64 mmol) y trietilamina (3,23 mL, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110° C durante 3 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, y se trataron con hidróxido de amonio acuoso 6N (algunas gotas). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se recogió en agua (2 mL). El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 15,5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4, 2H), 8,12 (d, J=8,4, 2H), 4,04 (t, J=6,4, 2H), 3,45 (t, J=4,0, 4H), 3,34 (s, 4H), 2,70 (t, J=6,4, 2H); MS (ESI) m/z 393,1 [M+1]⁺; p.f. 295-297° C.

5.1.153 Ejemplo 153

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

30 A. 2-(4-Bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol. Se colocaron 1,2-fenildiamina (2,16 g, 20 mmol) y yodo (0,1 g, 0,4 mmol) en tetrahydrofurán (4 mL) y agua (4 mL) y se agregó 4-bromobenzaldehído (3,7 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El sólido resultante se trató con acetato de etilo (30 mL) y se sometió a sonicación. La suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto deseado (1 g, 18% de rendimiento). MS (ESI) m/z 273,3,3 [M]⁺, 275,3 [M+2]⁺.

35 B. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol. Se colocaron 2-(4-bromofenil)-1H-benzo[d]imidazol (0,3 g, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,31 g, 1,2 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,09 g, 0,11 mmol) y acetato de potasio (0,32 g, 3,2 mmol) en un tubo sellado en DMSO (4 mL). El sistema se lavó con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 90° C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el producto deseado se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 57% de rendimiento). MS (ESI) m/z 321,4 [M+1]⁺.

40 C. 6-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (0,2 g, 0,6 mmol), 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,20 g, 0,6 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,052 g, 0,06 mmol) y fosfato de potasio (0,54 g, 2,5 mmol) en DMF (3 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó en un tubo sellado a 100° C durante la noche. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,04 g, 16% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,8, 2H), 8,23 (d, J=8, 2H), 7,69 (d, J=7,6, 1H), 7,56 (d, J=8, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,27 (t, J=11,6, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,59 (d, J=12, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 427,2 [M+1]⁺; p.f. >300° C.

5.1.154 Ejemplo 154

HIDROCLORURO DE SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-imidazol. Una solución de 2-(4-bromofenil)-1H-imidazol (1,0 g, 4,48 mmol), hexametilditina (1,08 mL, 4,93 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,508 g, 0,06 mmol) en tolueno (15 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el estannano deseado (635 mg, 46%). MS (ESI) m/z 309,2 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 2-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-imidazol (400 mg, 1,29 mmol), 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (406 mg, 1,29 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (90 mg, 0,13 mmol) en DMF (15 mL) durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en dietiléter (algunas gotas) y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,75% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,8, 2H), 8,01 (d, J=8,8, 2H), 7,68 (s, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 2H); MS (ESI) m/z 377,3 [M+1]⁺.

5.1.155 Ejemplo 155

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(HIDROXIMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-Hidroxiacetohidrazida. Una solución de 2-hidroxiacetato de etilo (1,00 g, 9,60 mmol), hidrazina (0,324 mg, 10,1 mmol) y etanol (20 mL) se combinaron y se calentaron hasta 85° C durante 3 h. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,702 g, 81%). MS (ESI) m/z 91,1 [M+1]⁺.

B. 6-(4-(5-(Hidroxiometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 4-(2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 134,B) (0,280 g, 0,367 mmol), 2-hidroxiacetohidrazida (0,265 g, 1,47 mmol), trietilamina (2,04 mL, 7,34 mmol) y metanol (4 mL) se hicieron reaccionar como se describe en el Procedimiento General F. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,9% de pureza, (211 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,1 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (br s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,23 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 408,5 [M+1]⁺; p.f. 258-260° C.

5.1.156 Ejemplo 156

SÍNTESIS DE HIDROCLORURO DE 6-(4-(1H-IMIDAZOL-5-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-(4-Bromofenil)-4-tosiloxazol. Se trató 4-bromobenzaldehído (700 mg, 3,78 mmol) en etanol (20 mL) con tosilmetil-isocianato (722 mg, 3,70 mmol) y sodio cianuro (181 mg, 3,70 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico, se sometió a sonicación, se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto (820 mg, 57%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 380,2 [M+1]⁺.

B. 5-(4-Bromofenil)-1H-imidazol. Se trató 2-(4-bromofenil)-4-tosiloxazol (820 mg, 2,17 mmol) con una solución 7N de amoníaco en metanol. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico, se sometió a sonicación, se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto (100 mg, 21%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 225,1 [M+1]⁺.

C. 5-(4-(Trimetilestannil)fenil)-1H-imidazol. Una solución de 5-(4-bromofenil)-1H-imidazol (100 mg, 0,44 mmol), hexametilditina (0,11 mL, 0,49 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,050 g, 0,006 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (0-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 36%). MS (ESI) m/z 309,3 [M+1]⁺.

D. Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se hicieron reaccionar 5-(4-(trimetilestannil)fenil)-1H-imidazol (50 mg, 0,16 mmol), 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (51 mg, 0,16 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (11 mg, 0,016 mmol) en DMF (5 mL) durante 1,5 h a 115° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en dietiléter (algunas gotas) y se concentraron. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del

título (24,2 mg, 37% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,8$, 2H), 7,84 (d, $J=8,8$, 2H), 7,59 (s, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,97-0,84 (m, 2H); MS (ESI) m/z 378,1 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.157 Ejemplo 157

5 SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((5-OXOPIRROIDIN-2-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- A. 6-Bromo-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (253 mg, 1 mmol), hidrocloreto de 5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (150 mg, 1 mmol), diisopropiletilamina (0,5 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 2 h para proporcionar 5-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)pirrolidin-2-ona buta. MS (ESI) m/z 286,0 $[\text{M}]^+$, 288,0 $[\text{M}+2]^+$. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (243 mg, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se calentó nuevamente en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 10 min. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco. MS (ESI) m/z 312,0 $[\text{M}]^+$, 314,0 $[\text{M}+2]^+$.
- 15 B. 6-(4-Hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (312 mg, 1 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (152 mg, 1,1 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (37 mg, 0,05 mmol), carbonato de sodio 1M (3 mL, 3 mmol) y dioxano (6 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150°C durante 20 min. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y el material resultante se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (42 mg, 13% de rendimiento en 2 etapas). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,92 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,6$, 2H), 7,82 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,6$, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,92 (dd, $J=13,7$, 6,, 1H), 3,82 (dd, $J=13,7$, 6,2, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (dd, $J=13,7$, 6,2, 1H); MS (ESI) m/z 326,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $338-340^\circ\text{C}$.
- 20
- 25

5.1.158 Ejemplo 158

SÍNTESIS DE 6-(4-(4,5-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)FENIL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- A. 2-(4-Bromofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol. Se combinaron 4-bromobenzaldehído (1,39 g, 7,5 mmol), 2,3-butanediona (0,43 g, 5 mmol) y amonio acetato (3,85 g, 50 mmol) en ácido acético helado (10 mL) y se calentó hasta 60°C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,8 g, 64% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J=8,4$, 2H), 7,49 (d, $J=8,8$, 2H), 2,2 (s, 6H); MS (ESI) m/z 251,1 $[\text{M}]^+$, 253,1 $[\text{M}+2]^+$.
- 30
- 35
- B. 4,5-Dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol. Una solución de 2-(4-bromofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol (0,4 g, 1,59 mmol), bis(pinacolato) diboro (0,44 g, 1,75 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,13 g, 0,159 mmol) y acetato de potasio (0,47 g, 4,77 mmol) en DMSO (5 mL) se calentó en un tubo sellado a 90°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol y acetato de etilo. El filtrado y lavado se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El material resultante se trató con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para proporcionar un precipitado sólido. El producto se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 34% de rendimiento). MS (ESI) m/z 299,5 $[\text{M}+1]^+$.
- 40
- 45
- C. 6-(4-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 4,5-Dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol (0,16 g, 0,53 mmol), 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,168 g, 0,53 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,044 g, 0,053 mmol) y fosfato de potasio (0,45 g, 2,14 mmol) se hicieron reaccionar en DMF (2 mL) de conformidad con el Procedimiento General B2, la reacción se calentó durante 2 h. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (10% de metanol acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (40,0 mg, 19% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,6$, 2H), 7,93 (d, $J=8,20$, 2H), 4,0-3,69 (m, 4H), 3,26 (t, $J=11,1$, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,13 (m, 2H); MS (ESI) m/z 405,4 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $250-254^\circ\text{C}$ (dec.)
- 50
- 55

5.1.159 Ejemplo 159

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-5-IL)FENIL)-1-(((1S,4S)-4-METOXICICLOHEXIL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. ((1s,4s)-4-Hidroxyciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo. A (1s,4s)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida (véase Ejemplo 132,A) (3,5 g) se agregó tetrahidrofuran (60 mL) y dimetilsulfuro de monocloroborano (5,1 mL, 48 mmol). La reacción se calentó hasta 60° C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol y se concentró a un aceite espeso. El aceite se agregó trietilamina (10 mL, 72 mmol), 2-propanol (40 mL) y di-t-butildicarbonato (10,5 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60° C durante 2 h. La reacción se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (1,2 g, 15% de rendimiento en 2-etapas). MS (ESI) m/z 230,4 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de ((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metanamina. Se agregó hidruro de sodio (326 mg, 14 mmol) a una solución de ((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,2 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL), seguido por la adición de yodometano (283 µL, 4,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó hidruro de sodio adicional y se continuó agitando la mezcla. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua y se extrajo con acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano durante 30 min. La reacción se concentró y después se trituró con 10% de metanol en éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (0,38 g, 47% de rendimiento). MS (ESI) m/z 144,4 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (537 mg, 2,1 mmol), hidrocloruro de ((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metanamina (380 mg, 2,1 mmol), diisopropiletilamina (1 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 2 h para proporcionar la 6-bromo-N²-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)pirazina-2,3-diamina bruta. MS (ESI) m/z 315,0, 317,0 [M+1]⁺. Se agregó 1,1-carbonildiimidazol (680 mg, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La reacción se concentró y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). El producto que contenía fracciones se concentraron y después se trituraron para proporcionar un sólido blanco (450 mg, 63% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) m/z 341,0, 343,0 [M+1]⁺.

D. Hidrocloruro del ácido 4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenilborónico. Una solución de ácido 4-cianofenilborónico (5,5 g, 37 mmol) en etanol (200 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se insufló gas de cloruro de hidrógeno en la reacción durante 15 min y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 d. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar la sal hidrocloruro imidato como un sólido blanco. El imidato se combinó con 2-propanol (15 mL), trietilamina (16 mL, 112 mmol) e hidrazida fórmica (6,7 g, 112 mmol). La mezcla se calentó hasta 100° C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el material resultante se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos) para proporcionar un aceite espeso. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como la sal hidrocloruro. La sal se trituró con 10% de metanol en éter dietílico, se filtró y secó para proporcionar un sólido blanco (7,2 g, 86% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (br. s., 2H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,02 (d, J=8,0, 2H), 7,91 (d, J=8,6, 2H); MS (ESI) m/z 190,1 [M+1]⁺.

E. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (450 mg, 1,3 mmol), hidrocloruro del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (356 mg, 1,6 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (48 mg, 0,06 mmol), carbonato de sodio 1M (4 mL, 4 mmol) y dioxano (8 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC y se extrajeron de la columna con amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró y después se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (31 mg, 6% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 3,76 (d, J=7,0, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,99 (br. s., 1H), 1,81 (d, J=4,3, 1H), 1,37 (m, 6H); MS (ESI) m/z 406,5 [M+1]⁺; p.f. 294-296° C.

5.1.160 Ejemplo 160

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-5-IL)FENIL)-1-(((1R,4R)-4-METOXICICLOHEXIL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. ((1r,4r)-4-hidroxyciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo. Se disolvió (1r,4r)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida (véase Ejemplo 130,A) (5 g) en tetrahidrofuran (60 mL), se agregó dimetilsulfuro de monocloroborano (7,3 mL, 70 mmol) y la reacción se calentó hasta 60° C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol y se concentró a un aceite espeso. El aceite se combinó con trietilamina (16 mL, 105 mmol), 2-propanol (50 mL) y di-t-Butildicarbonato (15 g, 70 mmol). La reacción se calentó hasta 60° C durante 2 h. La reacción se concentró y el material resultante se purificó en una columna de gel de sílice (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un sólido blanco (3 g, 52% de rendimiento en 2-etapas). MS (ESI) m/z 230,3 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de ((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metanamina. A una solución de ((1r,4r)-4-

hidroxyciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (3 g, 11 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL), se agregaron secuencialmente hidruro de sodio (815 mg, 34 mmol) y yodometano (707 μ L, 11 mmol). La ~~reacci~~ se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó hidruro de sodio adicional para completar la reacción. Una vez completa (se controló mediante TLC) la reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano durante 30 min. La reacción se concentró y el material resultante se trituró con 10% de metanol en éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (1 g, 20% de rendimiento). MS (ESI) m/z 144,4 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxyciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (537 mg, 2,1 mmol), hidrocloreto de ((1r,4r)-4-metoxyciclohexil)metanamina (380 mg, 2,1 mmol), diisopropiletilamina (1 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 2 h para proporcionar la 6-bromo-N²-(((1r,4r)-4-metoxyciclohexil)metil)pirazina-2,3-diamina bruta. MS (ESI) m/z 315,0 [M]⁺, 317,0 [M+2]⁺. Se agregó 1,1'-carbonil-diimidazol (680 mg, 4,2 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se calentó un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 10 min. La mezcla de reacción se condensó y el producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y se trituraron para proporcionar un sólido blanco (400 mg, 56% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) m/z 341,0 [M]⁺, 343,0 [M+2]⁺.

D. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxyciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxyciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (400 mg, 1,2 mmol), hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (395 mg, 1,7 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (48 mg, 0,06 mmol), carbonato de sodio 1M (4 mL, 4 mmol) y dioxano (8 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se concentró y el material resultante se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). El producto que contenía fracciones se pasó a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC y se extrajo de la columna con amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró y el material resultante se trituró para proporcionar un sólido blanco (36 mg, 8% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (br. s., 4H), 3,76 (d, J=6,6, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (br. s., 1H), 1,99 (d, J=8,6, 2H), 1,87 (br. s., 1H), 1,73 (d, J=11,7, 2H), 1,08 (m, 4H). MS (ESI) m/z 406,4 [M+1]⁺. p.f. 286-288° C.

5.1.161 Ejemplo 161

SÍNTESIS DE 6-(6-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metileno)picolinamida. Una solución de 5-bromopicolinamida (0,500 g, 2,49 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (20 mL), se calentaron hasta 85° C durante 3 h. La reacción se concentró y el producto se utilizó directamente en la siguiente etapa (0,604 g, 95%). MS (ESI) m/z 257,1 [M+1]⁺.

B. 5-Bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Una solución de (E)-5-bromo-N-((dimetilamino)metileno)picolinamida (0,604 mg, 2,36 mmol) e hidrazina (2,12 g, 66,1 mmol) se agitó a 25° C durante 3 h. La reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,442 g, 83%). MS (ESI) m/z 226,1 [M+1]⁺.

C. 5-Bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina. Una solución de 5-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,342 mg, 1,52 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (0,256 g, 3,04 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,058 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofuran se calentó hasta 75° C durante 6 h. La reacción se concentró y se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano) para proporcionar semi-producto puro como un aceite (0,614 g, >100%). MS (ESI) m/z 310,2 [M+1]⁺.

D. 2-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(trimetilestannil)piridina. Una solución de 5-bromo-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,200 g, 0,647 mmol), hexametilditina (0,254 g, 0,776 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,069 g, 0,06 mmol) en tolueno (3 mL) se calentó en un tubo sellado a 115° C durante 90 min. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano) proporcionó producto puro (0,153 g, 60%). MS (ESI) m/z 382,9 [M+1]⁺.

E. 6-(6-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,122 g, 0,389 mmol), 2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(trimetilestannil)piridina (0,153 g, 0,389 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,027 g, 0,04 mmol) en dimetilformamida (3 mL) calentó hasta 115° C en un tubo sellado y durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizando cromatografía Biotage en columna (0-20% de metanol en diclorometano)

proporcionó producto puro (0,098 g, 55%); MS (ESI) m/z 463,5 [M+1]⁺.

F. 6-(6-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-(6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,098 g, 0,212 mmol) y ácido clorhídrico 4,0M en dioxano (4,0 mL) se agitó a 25° C durante 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el material resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,9% de pureza, (30,4 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (d, J=1,6, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,4, 1H), 3,85 (m, br, 2H), 3,75 (d, J=7,2, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,56 (m, br, 2H), 1,36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 379,4 [M+1]⁺; p.f. 353-356° C.

5.1.162 Ejemplo 162

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se calentaron 6-bromo-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 157,A) (290 mg, 0,8 mmol), hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (224 mg, 0,99 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (30 mg, 0,04 mmol), carbonato de sodio 1M (2,5 mL, 2,5 mmol) y dioxano (5 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se pasaron a través de una columna de intercambio iónico Strata-XC y el producto se liberó de la columna con amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró y el material resultante se trituró para proporcionar un sólido blanco (23 mg, 7% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (br, 1H), 8,20 (d, J=10,0, 2H), 8,13 (d, J=10,0, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (t, J=6,8, 2H), 1,85 (d, J=7,8, 2H), 1,74 (m, 2H); MS (ESI) m/z 391,5 [M+1]⁺; p.f. 300-301° C.

5.1.163 Ejemplo 163

SÍNTESIS DE 3-(1-FENILETIL)-5-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. 6-Cloro-3-nitro-N-(1-feniletíl)piridin-2-amina. A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,0 g, 10,4 mmol) en tetrahydrofurán (18 mL) a -78° C se agregó diisopropiletilamina (2,17 mL, 12,4 mmol) y 1-feniletanamina (1,51 g, 12,4 mmol). La reacción se mantuvo a -78° C durante 2 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,24 g, 78% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J=7,5, 1H), 8,42 (d, J=8,5, 1H), 7,45 (d, J=7,5, 2H), 7,34 (t, J=7,5, 2H), 7,25 (t, J=7,5, 1H), 6,80 (d, J=8,5, 1H), 5,36 (app quint, J=7, 1H), 1,57 (d, J=7, 3H).

B. 3-Nitro-N-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)piridin-2-amina. A una solución de 6-cloro-3-nitro-N-(1-feniletíl)piridin-2-amina (2,24 g, 8,07 mmol) y ácido quinolin-5-ilborónico (1,81 g, 10,5 mmol) en DMF (150 mL) se agregó carbonato de potasio (4,46 g, 32,3 mmol) en agua (25 mL). La solución de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (932 mg, 0,81 mmol). Después de calentarse a 85° C durante 2 h, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,36 g, 79% de rendimiento). MS (ESI) m/z 371,3 [M+1]⁺.

C. N²-(1-Feniletíl)-6-(quinolin-5-il)piridina-2,3-diamina. Una solución de 3-nitro-N-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)piridin-2-amina (2,36 g, 6,37 mmol) en etanol (175 mL) se purgó con nitrógeno durante varios min. Después de la adición de paladio sobre carbono (245 mg, 2,29 mmol), el recipiente se vació y se colocó un balón de hidrógeno en la reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,89 g, 87% de rendimiento). MS (ESI) m/z 341,3 [M+1]⁺.

D. 3-(1-Feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. Una solución de N²-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)piridina-2,3-diamina (0,500 g, 1,47 mmol) y urea (0,265 g, 4,41 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 mL) se calentó a 185° C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el material en bruto se disolvió en DMSO. La purificación utilizando HPLC de fase inversa (10-100% acetonitrilo en agua, durante 18 min) proporcionó el compuesto del título (110 mg, 21% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,90-8,92 (m, 1H), 8,37 (d, J=8, 1H), 8,05 (d, J=8, 1H), 7,80 (t, J=7, 1H), 7,70 (d, J=7, 1H), 7,49 (d, J=8, 1H), 7,28-7,42 (m, 7H), 5,73 (q, J=7,5, 1H), 1,95 (d, J=7,5, 3H); MS (ESI) m/z 366,8 [M+1]⁺.

5.1.164 Ejemplo 164

SÍNTESIS DE (R)-3-(1-FENILETIL)-5-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. (R)-6-Cloro-3-nitro-N-(1-feniletil)piridin-2-amina. A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,0 g, 5,18 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) a -78°C se agregó diisopropiletilamina (1,08 mL, 6,22 mmol) seguido de (R)-1-feniletanamina (0,75 g, 6,22 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL). La reacción se dejó a -78°C durante 2 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 78% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (d, $J=7,5$, 1H), 8,43 (d, $J=8,5$, 1H), 7,46 (d, $J=7,5$, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$, 2H), 7,25 (t, $J=7,5$, 1H), 6,80 (d, $J=8,5$, 1H), 5,38 (app quint, $J=7$, 1H), 1,59 (d, $J=7$, 3H).

B. (R)-3-Nitro-N-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)piridin-2-amina. A una solución de (R)-6-cloro-3-nitro-N-(1-feniletil)piridin-2-amina (1,12 g, 4,03 mmol) y ácido quinolin-5-ilborónico (0,91 g, 5,24 mmol) en DMF (75 mL) se agregó carbonato de potasio (2,23 g, 16,1 mmol) en agua (25 mL). La solución de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,466 g, 0,403 mmol). Después de calentarse a 85°C durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 74% de rendimiento). MS (ESI) m/z 371,3 $[\text{M}+1]^+$.

C. (R)- N^2 -(1-Feniletil)-6-(quinolin-5-il)piridina-2,3-diamina. Una solución de (R)-3-nitro-N-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)piridin-2-amina (1,10 g, 2,97 mmol) en etanol (95 mL) se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Después de la adición de paladio sobre carbono (0,125 g, 1,18 mmol), el recipiente se vació y se colocó un balón de hidrógeno en la reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,77 g, 76% de rendimiento). MS (ESI) m/z 341,3 $[\text{M}+1]^+$.

D. (R)-3-(1-Feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. Una solución de (R)- N^2 -(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)piridina-2,3-diamina (0,30 g, 0,881 mmol) y urea (0,16 g, 2,64 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (1,2 mL) se calentó a 185°C durante 1 h. La purificación del material en bruto mediante HPLC de fase inversa (10-100% acetonitrilo en agua, durante 18 min) proporcionó el compuesto del título (55 mg, 17% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,42 (s, 1H), 8,92 (dd, $J=2$, 4, 1H), 8,38 (d, $J=8$, 1H), 8,07 (d, $J=8$, 1H), 7,82 (t, $J=7$, 1H), 7,70 (dd, $J=1$, 7, 1H), 7,51 (d, $J=8$, 1H), 7,29-7,44 (m, 7H), 5,75 (q, $J=7,5$, 1H), 1,96 (d, $J=7,5$, 3H); MS (ESI) m/z 366,8 $[\text{M}+1]^+$.

5.1.165 Ejemplo 165

SÍNTESIS DE (S)-3-(1-HIDROXI-3-METILBUTAN-2-IL)-5-(5-ISOPROPIL-2-METOXIFENIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. (S)-2-(6-Cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol. A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (1,0 g, 5,18 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) a -78°C se agregó diisopropiletilamina (1,08 mL, 6,22 mmol) seguido de (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (0,641 g, 6,22 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL). La reacción se dejó a -78°C durante 2 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,810 g, 60% de rendimiento). MS (ESI) m/z 260,2 $[\text{M}+1]^+$.

B. (S)-2-(6-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol. A una solución de (S)-2-(6-Cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol (0,80 g, 3,08 mmol) y ácido 5-isopropil-2-metoxifenilborónico (0,78 g, 4,00 mmol) en DMF (50 mL) se agregó carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol) en agua (8 mL). La solución de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,358 g, 0,308 mmol). Después de calentarse a 85°C durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,11 g, 96% de rendimiento). MS (ESI) m/z 374,3 $[\text{M}+1]^+$.

C. (S)-2-(3-Amino-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)piridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol. Una solución de (S)-2-(6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol (0,33 g, 0,88 mmol) en etanol (30 mL) se purgó con nitrógeno durante varios min. Después de la adición de paladio sobre carbono (0,038 g, 0,35 mmol), el recipiente se vació y se colocó un balón de hidrógeno en la reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 99% de rendimiento). MS (ESI) m/z 344,3 $[\text{M}+1]^+$.

D. (S)-3-(1-Hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. A un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa se agregó (S)-2-(3-Amino-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)piridin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ol (0,70 g, 2,04 mmol), urea (0,245 g, 4,08 mmol) y DMF (14 mL). Se selló el recipiente de reacción y se colocó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer y se irradió a 220°C durante 2700 (s). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se condensó y el material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-100% acetonitrilo en agua, durante 18 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,04 g, 5% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8$, 1H), 7,36 (d, $J=8$, 1H), 7,21 (d, $J=7,5$, 1H), 7,04 (d, $J=7,5$, 1H), 4,87 (t, $J=5$, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,21 (d, $J=7$, 6H),

1,05 (d, J=7, 3H), 0,75 (d, J=7, 3H); MS (ESI) m/z 370,3 [M+1]⁺.

5.1.166 Ejemplo 166

SÍNTESIS DE (R)-1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. Piridina-2-il carbonato de etilo. A una mezcla de 2-hidroxi piridina (2,0 g, 21,0 mmol) y carbonato de potasio (7,3 g, 52,6 mmol) en acetona (40 mL) se agregó clorofornato de etilo (5,7 g, 52,6 mmol). Después de calentarse a 40° C durante la noche, la mezcla de reacción se pasó a través un tapón de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (4×), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y condensó para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 80%). MS (ESI) m/z 168,2 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-carboxilato de etilo. Una solución de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (2 g, 9,3 mmol), piridina-2-il carbonato de etilo (2,1 g, 12,5 mmol) y carbonato de potasio (1,8 g, 12,5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y DMF (20 mL) se calentó a 75° C durante la noche. Después de concentrarse bajo presión reducida, se agregó agua seguido de HCl 1 N hasta que la mezcla alcanzó un pH de 1. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (br s, 1H), 8,18 (d, J=2, 1H), 7,98 (d, J=2, 1H), 4,42 (q, J=7, 2H), 1,35 (t, J=7, 3H); MS (ESI) m/z 286,0 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-carboxilato de etilo (1,6 g, 5,59 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,47 g, 6,71 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (0,102 g, 0,839 mmol). La reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente y se agregó isopropil amina (0,40 g, 6,71 mmol). Después de agitar durante 30 min adicionales. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se trituró con éter dietílico (3×2 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 91%). MS (ESI) m/z 314,0 [M+1]⁺.

D. 6-bromo-2-oxo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de 6-bromo-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 5,09 mmol), (S)-1-feniletanol (0,75 g, 6,11 mmol) y trifetilfosfina (1,6 g, 6,11 mmol) en tetrahidrofuran (45 mL) se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1,19 mL, 6,11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 28% de rendimiento). MS (ESI) m/z 418,2 [M+1]⁺.

E. Hidrocloruro de (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. 6-bromo-2-oxo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,60 g, 1,43 mmol) se trató con ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano (30 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 98% de rendimiento). MS (ESI) m/z 318,1 [M+1]⁺.

F. (R)-1-(1-Feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. A un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa que contenía una solución de hidrocloruro de (R)-6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,25 g, 0,705 mmol) y ácido quinolin-5-ilborónico (0,16 g, 0,916 mmol) en DMF (18 mL) se agregó carbonato de potasio (0,39 g, 2,82 mmol) en agua (2 mL). La solución de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,090 g, 0,078 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se colocó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 35% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,94 (dd, J=1,5, 4, 1H), 8,24 (d, J=8, 1H), 8,08 (d, J=8,5, 1H), 8,03 (d, J=2, 1H), 7,83 (dd, J=7, 8,5, 1H), 7,60 (dd, J=1, 7, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,40 (d, J=2, 1H), 7,36 (t, J=7,5, 2H), 7,28 (t, J=7,5, 1H), 5,78 (q, J=7, 1H), 2,02 (d, J=7, 3H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺.

5.1.167 Ejemplo 167

SÍNTESIS DE 1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-2-oxo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-bromo-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (véase Ejemplo 166,C) (0,60 g, 1,97 mmol), 1-feniletanol (0,289 g, 2,37 mmol) y trifetilfosfina (0,62 g, 2,37 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL) se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,46 mL, 2,37 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 36% de rendimiento). MS (ESI) m/z 418,2 [M+1]⁺.

B. Hidrocloruro de 6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. Se trató 6-bromo-2-oxo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,72 mmol) con ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 318,1 [M+1]⁺.

C. 1-(1-Feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. A un recipiente de vidrio borosicatado de pared

gruesa que contenía una solución de hidrócloruro de 6-bromo-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,125 g, 0,352 mmol) y ácido quinolin-5-ilborónico (0,080 g, 0,458 mmol) en DMF (9 mL) se agregó carbonato de potasio (0,195 g, 1,41 mmol) en agua (1 mL). La solución de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,045 g, 0,039 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se colocó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 16% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,94 (dd, J=1,7, 4, 1H), 8,24 (d, J=8, 1H), 8,08 (d, J=8,5, 1H), 8,03 (d, J=2, 1H), 7,83 (dd, J=7, 8,5, 1H), 7,60 (dd, J=1, 7, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,40 (d, J=2, 1H), 7,36 (t, J=7,5, 2H), 7,28 (t, J=7,5, 1H), 5,78 (q, J=7, 1H), 2,02 (d, J=7, 3H); MS (ESI) m/z 367,2 [M+1]⁺.

5.1.168 Ejemplo 168

SÍNTESIS DE (R)-1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. ((1R)-1-feniletil)(2-bromo-5-nitro(4-piridil))amina. A una solución que contenía 2,4-dibromo-5-nitropiridina (500 mg, 1,75 mmol) y diisopropiletilamina (314 uL, 1,80 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) a 0° C se agregó (R)-(+)-1-feniletilamina (225 mg, 1,86 mmol). La reacción se dejó que alcance temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Cuando el material de partida se había consumido completamente (se controló mediante LCMS). La solución se condensó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó para proporcionar (5,6 g, 99%) del producto. MS (ESI) m/z 322 [M+1]⁺.

B. ((1R)-1-Feniletil)(5-nitro-2-(5-quinolil)(4-piridil))amina. Se disolvieron ((1R)-1-Feniletil)(2-bromo-5-nitro(4-piridil))amina (5,6 g, 1,75 mmol) y ácido 5-quinolinaborónico (393 mg, 2,27 mmole) en DMF (25 mL). Se insufló gas de nitrógeno en la solución durante 2 min. Se agregó carbonato de potasio (970 mg, 7,00 mmol) en agua (5 mL) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,175 mmol). La solución se calentó hasta 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través un tapón de gel de sílice. El filtrado resultante se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (502 mg, 77%). MS (ESI) m/z 371 [M+1]⁺.

C. ((1R)-1-Feniletil)(3-amino-6-(5-quinolil)(4-piridil))amina. Se disolvió ((1R)-1-feniletil)(5-nitro-2-(5-quinolil)(4-piridil))amina (500 mg, 1,35 mmol) en etanol (100 mL). Se agregó paladio sobre carbono (70 mg) seguido de un balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtró a través de celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado (450 mg, 97,9%). (MS (ESI) m/z 341 [M+1]⁺).

D. 1-((1R)-1-feniletil)-6-(5-quinolil)-4-imidazolino[4,5-c]piridina-2-ona. Se combinaron ((1R)-1-Feniletil)(3-amino-6-(5-quinolil)(4-piridil))amina (150 mg, 0,44 mmol) y urea (52,8 mg, 0,88 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (4 mL) y se calentó a 185° C durante 2 h. Se agregó agua (10 mL) y el producto bruto se recogió por filtración. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-95% acetonitrilo en agua, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (52,3 mg, 32,4%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H) 8,91 (dd, J=4,10, 1,56, 1H) 8,39 (d, J=0,78, 1H) 8,33 (ddd, J=8,74, 1,71, 0,88, 1H) 8,05 (d, J=8,49, 1H) 7,80 (dd, J=8,49, 7,13, 1H) 7,59 (dd, J=7,22, 1,37, 1H) 7,41-7,46 (m, 3H) 7,30-7,40 (m, 3H), 5,75 (d, J=7,22, 1H), 4,16 (d, J=0,98, 1H), 1,87 (d, J=7,22, 3H); MS (ESI) m/z 367,0 [M+1]⁺.

5.1.169 Ejemplo 169

SÍNTESIS DE (S)-1-(1-FENILETIL)-6-(QUINOLIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2(3H)-ONA

A. ((1S)-1-Feniletil)(2-bromo-5-nitro(4-piridil))amina. A una solución que contenía 2,4-dibromo-5-nitropiridina (500 mg, 1,75 mmol) y diisopropiletilamina (314 uL, 1,80 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) a 0° C se agregó (S)-(-)-1-feniletilamina (225 mg, 1,86 mmol). La reacción se dejó que alcance temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se completó via LCMS y la solución se condensó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (5,6 g, 99%). MS (ESI) m/z 322 [M+1]⁺.

B. ((1S)-1-Feniletil)(5-nitro-2-(5-quinolil)(4-piridil))amina. Se disolvieron ((1S)-1-feniletil)(2-bromo-5-nitro(4-piridil))amina (5,6 g, 1,75 mmol) y ácido 5-quinolinaborónico (393 mg, 2,27 mmole) en DMF (25 mL). Se insufló gas de nitrógeno en la solución durante 2 min. Se agregó carbonato de potasio (970 mg, 7,00 mmol) en agua (5 mL) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,175 mmol). La solución se calentó hasta 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La solución se condensó bajo presión reducida y el producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través un tapón de gel de sílice. El filtrado resultante se condensó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 77%). MS (ESI) m/z 371 [M+1]⁺.

C. ((1S)-1-Feniletil)(3-amino-6-(5-quinolil)(4-piridil))amina. Se disolvió ((1S)-1-feniletil)(5-nitro-2-(5-quinolil)(4-piridil))amina (500 mg, 1,35 mmol) en etanol (100 mL). Paladio sobre carbono (80 mg) se agregó seguido de un balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h se filtró a través de celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto (450 mg, 97,9%). (MS (ESI) m/z 341 [M+1]⁺).

D. (S)-1-(1-Feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona. Se combinaron ((1S)-1-feniletil)(3-amino-6-(5-quinolil)(4-piridil))amina (450 mg, 1,32 mmol) y urea (158 mg, 2,64 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (4 mL) y se calentó a 185° C durante 2 h. Se agregó agua (10 mL) y el producto bruto se recogió por filtración. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20-95% acetonitrilo en agua, durante 30 min) para proporcionar el producto (92,9 mg, 19%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,91 (dd, J=4,10, 1,76, 1H), 8,39 (d, J=0,78, 1H), 8,33 (ddd, J=8,00, 1,27, 1,07, 1H), 8,05 (d, J=8,40, 1H), 7,80 (dd, J=8,49, 7,13, 1H), 7,59 (dd, J=7,13, 1,27, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 3H), 5,75 (d, J=7,22, 1H), 4,16 (d, J=0,78, 1H), 1,87 (d, J=7,22, 3H); MS (ESI) m/z 367,0 [M+1]⁺.

5.1.170 Ejemplo 170

10 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-(METILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron juntos 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,53 g, 1,7 mmol), ácido 2-(metiltio)pirimidin-5-ilborónico (0,35 g, 2,04 mmol), fosfato de potasio (1,44 g, 6,81 mmol) y diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,14 g, 0,17 mmol) en DMF/agua (9:1 v/v, 6 mL) y hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B2. La reacción fría se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y HCl 5% (ac., 50 mL). La mezcla se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró a aproximadamente un volumen de 5 mL. El producto precipitó de la solución y se filtró (0,46 g, 76%). MS (ESI) m/z 357,4 [M+1]⁺.

B. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,46 g, 1,29 mmol) en cloroformo (10 mL). A esta solución se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (0,6 g, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó con 5% de bicarbonato de sodio (ac., 2×50 mL), agua (50 mL) y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (0,48 g, 96%). MS (ESI) m/z 389,0 [M+1]⁺.

C. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,05 g, 0,129 mmol) en metilamina 2M en tetrahidrofuran (3 mL). La mezcla se agitó a 70° C durante 24 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 45 min). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (10 mg, 23%, 99,7% de pureza mediante HPLC). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, J=4,4, 1H), 3,71 (d, J=6,8, 2H), 2,86 (d, J=4,8, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,16 (m, 3H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340,4 [M+1]⁺.

5.1.171 Ejemplo 171

35 SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(2-(2-METOXIETILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 170,B) (0,05 g, 0,129 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL). A esta solución se agregó 2-metoxietanamina (0,097 g, 1,287 mmol). La mezcla se agitó a 70° C durante 24 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC semi-preparativa (20-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 45 min). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (15 mg, 30%, 100% de pureza mediante HPLC). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,47 (t, J=5,6, 11H), 3,70 (d, J=7,2, 2H), 3,48 (d, J=5,2, 4H), 3,27 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384,3 [M+1]⁺; p.f. >250° C.

5.1.172 Ejemplo 172

45 SÍNTESIS DE (1R,4R)-4-(6-(4-HIDROXIFENIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-1-IL)CICLOHEXANOCARBOXAMIDA

A. (1r,4r)-4-carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se agitaron ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil-amino)ciclohexanocarboxílico (1,7 g, 6,99 mmol), cloruro de amonio (560 mg, 10,5 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (2,66 g, 6,99 mmol), trietilamina (2,92 ml, 20,96 mmol) y acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo recientemente preparado. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto (1,57 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 242,9 [M+1]⁺.

B. (1r,4r)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexano carboxamida. Se trató (1r,4r)-4-carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 2,063 mmol) con ácido clorhídrico 4N en dioxano durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido, (1r,4r)-4-aminociclohexanocarboxamida, se combinó con 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,522 g, 2,063 mmol),

diisopropiletilamina (0,721 ml, 4,13 mmol) y sulfóxido de metilo (4 ml) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 2 h a 150° C. El producto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos) para aislar la diamina, (1r,4r)-4-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida. La diamina se combinó con 1,1'-carbonildiimidazol (0,669 g, 4,13 mmol) y dioxano (4 mL) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 10 min a 100° C. El material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones aisladas se concentraron y después se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco, (85 mg, 12% de rendimiento en 3 etapas). MS (ESI) m/z 340,0 [M]⁺, 342,0 [M+2]⁺.

C. (1r,4r)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida. Se calentaron (1r,4r)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (85 mg, 0,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (41 mg, 0,3 mmol), aducto de diclorometano' de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10 mg, 0,012 mmol), carbonato de sodio 1M (0,75 mL, 0,75 mmol) y dioxano (3 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y después se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y el material resultante se trituró con 10% de metanol en éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (37 mg, 42% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,6, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,52 (m, 2H); MS (ESI) m/z 354,3 [M+1]⁺; p.f. 324-326° C.

5.1.173 Ejemplo 173

SÍNTESIS DE (1S,4S)-4-(6-(4-HIDROXIFENIL)-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-1-IL)CICLOHEXANOCARBOXAMIDA

A. (1s,4s)-4-Carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se agitaron ácido (1s,4s)-4-(terc-butoxicarbonil-amino)ciclohexanocarboxílico (1,7 g, 6,99 mmol), cloruro de amonio (560 mg, 10,5 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,66 g, 6,99 mmol), trietilamina (2,92 ml, 20,96 mmol) y acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo recientemente preparado. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 243,3 [M+1]⁺

B. (1s,4s)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexano carboxamida. Se trató (1s,4s)-4-carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,5 g, 6,2 mmol) con ácido clorhídrico 4N en dioxano (5 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido se combinó con 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,7 g, 7 mmol), diisopropiletilamina (3,6 ml, 21 mmol) y sulfóxido de metilo (4 ml) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 2 h a 150° C. El material se purificó sobre gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos) para aislar la diamina, (1s,4s)-4-(3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)ciclohexanocarboxamida. La diamina se combinó con 1,1'-carbonildiimidazol (0,669 g, 4,13 mmol) y dioxano (4 mL) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 10 min a 100° C. El producto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones aisladas se concentraron para proporcionar el producto. MS (ESI) m/z 340,0 [M]⁺, 342,0 [M+2]⁺.

C. (1s,4s)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida. Se calentaron (1s,4s)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (200 mg, 0,59 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (97 mg, 0,71 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (24 mg, 0,029 mmol), carbonato de sodio 1M (1,7 mL, 1,7 mmol) y dioxano (3 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se concentraron y el material resultante se trituró con 10% de metanol en éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (90 mg, 43% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J=9,0, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,6, 2H), 4,22 (m, 1H), 2,61 (m, 3H), 2,45 (br. s., 1H), 2,21 (d, J=13,7, 2H), 1,57 (m, 4H); MS (ESI) m/z 354,3 [M+1]⁺; p.f. 310-312° C.

5.1.174 Ejemplo 174

SÍNTESIS DE 6-(5-(HIDROXIMETIL)TIOFEN-2-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A una solución de ácido 5-formiltiofen-2-ilborónico (100 mg, 0,639 mmol) en metanol (2 mL) se agregó borohidruro de sodio (242 mg, 6,39 mmol). La mezcla se agitó a 25° C durante 10 min. Se agregaron 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (100 mg, 0,319 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenil-

fosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,05 g, 0,06 mmol), agua (2 ml) y dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 140° C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3×25 mL) y se lavó con acuoso bicarbonato de sodio (3×25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,085 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,6, 1H), 7,56 (d, J=3,6, 1H), 6,96 (d, J=3,6, 1H), 5,53 (t, J=5,6, 1H), 4,64 (d, J=5,6, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,73 (d, J=6,8, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 347,1 [M+1]⁺.

10 5.1.175 Ejemplo 175

SÍNTESIS DE 6-(3-(HIDROXIMETIL)TIOFEN-2-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(3-(Hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A una solución de ácido 3-formiltiofen-2-ilborónico (0,156 g, 1 mmol) en metanol (2 mL) se agregó sodio tetrahidroborato (0,378 g, 10,00 mmol). La mezcla se agitó a 25° C durante 10 min. Se agregaron 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,157 g, 0,500 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,041 g, 0,050 mmol), carbonato de potasio (0,138 g, 1,000 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y agua (6,00 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 140° C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3×25 mL) y se lavó con acuoso bicarbonato de sodio (3×25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,070 g, 40,4%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,54 (d, J=5,2, 1H), 7,21 (d, J=5,2, 1H), 5,30 (t, J=5,4, 1H), 4,67 (d, J=5,6, 2H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,73 (d, J=7,2, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H); MS (ESI) m/z 347,1 [M+1]⁺.

5.1.176 Ejemplo 176

SÍNTESIS DE 6-(5-(2-HIDROXIETIL)TIOFEN-2-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(5-(2-Hidroxietyl)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A una solución de 2-(5-bromotiofen-2-il)etanol (0,207 g, 1 mmol) [JACS 2001, p 11600] en DMSO (3 mL) se agregó acetato de potasio (0,294 g, 3 mmol), diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,041 g, 0,050 mmol), 4,4,4,4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,381 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 16 h. Se agregó a la mezcla de reacción 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,157 g, 0,500 mmol), carbonato de potasio (0,138 g, 1,000 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,041 g, 0,050 mmol), agua (2 mL) y 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 140° C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3×25 mL) y se lavó con acuoso bicarbonato de sodio (3×25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía de gel de sílice (5% de metanol acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,047 g, 26%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,54 (d, J=3,6, 1H), 6,88 (d, J=3,6, 1H), 4,85 (t, J=5,2, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,72 (d, J=7,2, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H); MS (ESI) m/z 361,0 [M+1]⁺.

5.1.177 Ejemplo 177

45 SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(PIRROIDIN-2-ILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvieron 3,5-Dibromopirazin-2-amina (2,24 g, 8,85 mmol), 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,95 g, 9,54 mmol) y diisopropiletilamina (1,74 g, 17 mmol) en n-butanol (3 mL) y se calentó en un tubo sellado a 110° C durante 48 h. La mezcla se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (20% etanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2 g, 62,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 372,2 [M]⁺, 374,2 [M+2]⁺.

B. 2-((6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 2-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,4 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (1,75 g, 10,80 mmol) y tetrahidrofuran (7 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 120° C durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (20% hexano en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,73 g, 80% de rendimiento). MS (ESI) m/z 398 [M]⁺, 400 [M+2]⁺.

C. 2-((6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, 2-

((6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,17 g, 1,25 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,103 g, 0,126 mmol) y carbonato de sodio (0,665 g, 6,28 mmol) se hicieron reaccionar durante 40 min en 1,4-dioxano (4 mL) de conformidad con el Procedimiento General B2 y se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (60% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 41,4% de rendimiento). MS (ESI) m/z 412,4 [M+1]⁺.

D. Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 2-((6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se agregó ácido clorhídrico 1M en 1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se eliminó. El residuo resultante se trituroó con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 61% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 9,768 (s, 1H), 9,4 (bs, 1H), 8,68 (bs, 1H), 8,415 (s, 1H), 7,906 (d, J=8,8, 2H), 6,873 (d, J=8,8, 2H), 4,19 (d, J=6,8, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 312,1[M+1]⁺; p.f. 178-180° C.

5.1.178 Ejemplo 178

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(PIPERIDIN-1-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N2-(2-(piperidin-1-il)etil)pirazina-2,3-diamina. Se disolvieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,54 g, 5,91 mmol), 2-(piperidin-1-il)etanamina y diisopropiletilamina (1,74 g, 17 mmol) en n-butanol (5 mL) y se calentó en un tubo sellado a 110° C durante la noche. La mezcla se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice (20% etanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 73,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 300 [M]⁺, 302 [M+2]⁺.

B. 6-Bromo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-bromo-N2-(2-(piperidin-1-il)etil)pirazina-2,3-diamina (1,27 g, 4,23 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (1,37 g, 8,46 mmol) y tetrahidrofuran (5 mL) en un tubo sellado y se calentaron hasta 110° C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con agua y se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al reposar, el producto deseado precipitó y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (1,2 g, 87% de rendimiento). MS (ESI) m/z 326,2 [M]⁺, 328,2 [M+2]⁺.

C. 4-(2-Oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. Se combinaron 6-bromo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (1,2 g, 3,68 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,595 g, 4,05 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,3 g, 0,368 mmol) y fosfato de potasio (3,12 g, 14,7 mmol) en DMF (9 mL) y se calentó en un tubo sellado a 100° C durante la noche. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y acetato de etilo. El filtrado y lavados se combinaron, concentraron y se trataron con agua. El producto se extrajo en acetato de etilo, la capa orgánica se concentró y el material resultante se sometió a cromatografía de gel de sílice (60-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 39% de rendimiento). MS (ESI) m/z 349,3 [M+1]⁺.

D. Hidrocloruro de 4-(2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo. Se colocó 4-(2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (0,5 g, 1,43 mmol) en etanol anhidro (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se cargó con gas de cloruro de hidrógeno durante 15 min, se tapó y se dejó en agitación durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con éter, se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 64,6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 395,6 [M+1]⁺.

E. Hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron hidrocloruro de 4-(2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (0,4 g, 1,01 mmol), hidrazida fórmica (0,183 g, 3,04 mmol) y trietilamina (0,42 mL, 3,04 mmol) en metanol (4 mL) y se calentaron en un tubo sellado a 100° C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se recogieron y concentraron y el sólido que se obtuvo se trató con ácido clorhídrico en éter, se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 8,1% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,4, 2H), 8,15 (d, J=8,4, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,76 (d, J=10,8, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,98 (t, J=10,8, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,5 (m, 2H); MS (ESI) m/z 391,5[M+1]⁺; p.f. 194-197° C.

5.1.179 Ejemplo 179

SÍNTESIS DE 6-(2-AMINOBENCIMIDAZOL-5-IL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-4-IMIDAZOLINO[4,5-B]PIRAZIN-2-ONA

A. Dihidrocloruro de 6-(2-aminobencimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona. Se hicieron reaccionar 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (480

mg, 0,80 mmol), 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (250 mg, 0,80 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (56 mg, 0,008 mmol) en DMF (5 mL) durante 1,5 h a 90° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas), se sonicó y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg, 3% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (bs, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,48 (bs, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,4, 1H), 7,43 (d, J=8,4, 1H), 3,73 (d, J=7,6, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364,2 [M+1]⁺.

5.1.180 Ejemplo 180

SÍNTESIS DE 6-(2-(DIMETILAMINO)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. Una solución de 6-bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (0,5 g, 2,16 mmol), dimetilamina (2,0 M en metanol, 4,3 mL, 8,6 mmol), diisopropiletilamina (1,50 mL, 8,60 mmol) en N-butanol (5 mL) se calentó a 105° C durante 2,5 d. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,5 g, 100%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 241,3 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0,5 g, 2,08 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,54 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,35 mL, 2,55 mmol) y dimetilaminopiridina (unos pocos cristales) en tetrahidrofuran anhidro (10 mL) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-55% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,32 g, 54%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 341,3 [M+1]⁺.

C. 2-(dimetilamino)-6-(trimetilestannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 6-bromo-2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,93 mmol), hexametilditina (0,22 mL, 1,03 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(II) (107 mg, 0,09 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 100° C durante 2 h. Al completarse la reacción, se eliminó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage (0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 58%). MS (ESI) m/z 425,2 [M+1]⁺.

D. 6-(2-(Dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 2-(dimetilamino)-6-(trimetil-stannil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,54 mmol), 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (170 mg, 0,54 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (38 mg, 0,05 mmol) en DMF (5 mL) se hicieron reaccionar durante 1,5 h a 105° C. El producto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (30-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas) y se sometieron a sonicación. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 2,3% de rendimiento) como la sal hidrocioruro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,4, 1,6, 1H), 7,46 (d, J=8,4, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394,2 [M+1]⁺.

5.1.181 Ejemplo 181

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-(PIPERIDIN-3-ILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 3-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. En un tubo sellado, una solución de 5-bromopirazina-2,3-diamina (1,88 g, 7,46 mmol), 3-(aminometil)piperidinacarboxilato de terc-butilo (2,0 g, 9,33 mmol), diisopropiletilamina (1,95 mL, 11,19 mmol) en N-butanol (200 mL) se calentó a 120° C durante 17 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en hexanos y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 61%). MS (ESI) m/z 387,3 [M+1]⁺.

B. 3-((6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. En un tubo sellado, una solución de 3-((3-amino-6-bromopirazin-2-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,41 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (0,9 g, 5,51 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) se calentó a 110° C. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se recogió en hexanos y dietiléter, se sometió a sonicación, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto (0,59 g, 26% de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 413,3,2[M+1]⁺.

C. 6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 3-((6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,21 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,16 g, 1,21 mmol) y diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,1 g, 0,12 mmol) se combinaron en DMF (30 mL). Se agregó fosfato de potasio (1,02 g, 4,84 mmol) en agua (10 mL) y la reacción se

agitó a 100° C durante 2 h. La solución de reacción fría se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado acetato de etilo se combinaron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas) y se sometieron a sonicación. Este procedimiento se repitió dos veces. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,2% de pureza, (10,1 mg, 2,2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4, 2H), 6,86 (d, J=8,4, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 3H), 0,95-0,88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 326,1 [M+1]⁺.

5.1.182 Ejemplo 182

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-OXOPIRROIDIN-2-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 7a-(4-Bromofenil)-3-feniltetrahidropirrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ona. Se combinaron fenil glicinol racémico (6,40 g, 46,7 mmol), ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoico (12,0 g, 46,7 mmol) y tolueno (50 mL) en un recipiente de fondo redondo de 100 mL con una barra de agitación, se agitó vigorosamente, y se calentó a 120° C en un aparato Dean-Stark bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. La cromatografía ultrarrápida (15-30-50% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (12,77 g, 76%). R_f=0,23 (30% de acetato de etilo en hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51-7,56 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,05-7,10 (m, 2H), 5,06 (t, J=8,20, 1H), 4,78-4,84 (m, 1H), 3,63 (t, J=8,79, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H); MS (ESI) m/z 359[M+1]⁺.

B. 5-(4-Bromofenil)pirrolidin-2-ona. Se disolvió 7a-(4-Bromofenil)-3-feniltetrahidropirrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ona (8,61 g, 24,0 mmol) en diclorometano (120 mL), agitándose bajo nitrógeno y se enfrió a -75° C. Se agregó tetracloruro de titanio (3,95 mL, 36,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó 5 min a -75° C. Se agregó trietilsilano (5,76 mL, 36,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó 3 h mientras se calentaba lentamente a 10° C. Se agregó cloruro de amonio saturado para inactivar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se filtró a través de celite para eliminar las sales y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. Las capas del filtrado se separaron y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron en un evaporador giratorio, y se secaron al vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. El aceite amarillo se disolvió en tetrahidrofuran (120 mL) y se enfrió a 0° C, agitándose bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de tionilo (3,50 mL, 48,1 mmol). El baño frío se eliminó y la mezcla de reacción se agitó 15 min mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Se agregó más cloruro de tionilo (1 mL, 13,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en etanol (80 mL) a temperatura ambiente, agitándose bajo nitrógeno. Se agregó etóxido de sodio (45 mL de una solución 21 % en peso en etanol, 120 mmol) y la mezcla turbia resultante se agitó 40 h a temperatura ambiente. Todos los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio. El residuo se trató con diclorometano (100 mL) y bisulfato de sodio 1 M en agua (200 mL). La mezcla resultante se agitó en un embudo separador para proporcionar dos capas transparentes. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (175 mL), agitándose a 70° C ácido clorhídrico 1 M en agua (48 mL) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 70° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 1,75 h. El tetrahidrofuran se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó el bicarbonato de sodio sólido (6,10 g), seguido de más agua y diclorometano. Después de que todo el ácido se había neutralizado, la mezcla se agitó en un embudo separador y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron en un evaporador giratorio casi a sequedad (los sólidos precipitaron). La mezcla resultante se diluyó con hexano y los sólidos recogieron mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron tres veces con hexano y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (4,74 g, 82%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 4,65 (t, J=7,03, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,22 (t, J=8,00, 2H), 1,71 (m, 1H); MS (ESI) m/z 241[M+1]⁺.

C. 6-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 3,5-dibromopirazin-2-amina (9,79 g, 38,7 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (12 mL), agitándose en un recipiente con tapa de 150 mL. Se agregó diisopropiletilamina (13,5 mL, 77,4 mmol) seguido de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (5,00 g, 38,7 mmol). Se inyectó nitrógeno en el recipiente para extraer el aire y se selló el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 1,1'-carbonyldiimidazol (9,41 g, 58,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70° C. Se inyectó nitrógeno en el recipiente para extraer el aire y se selló el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 70° C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó más 1,1'-carbonyldiimidazol (3,14 g, 19,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70° C durante 3,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía agua y 50% de acetato de etilo en hexano. Los sólidos se formaron mientras se agitaba el embudo separador. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron tres veces con agua y dos veces con etil éter, y se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (5,57 g, 44%) como un sólido beige-gris. Se recogió una

segunda partida de sólidos a partir del filtrado para proporcionar el producto deseado (1,74 g, 14%) como un sólido beige-gris. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br. s., 1H), 8,03 (s, 1H), 3,82 (t, J=7,03, 4H), 3,23 (td, J=11,62, 1,76, 2H), 1,58-1,70 (m, 4H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,10-1,23 (m, 2H); MS (ESI) m/z 327[M+1] $^+$.

- 5 D. 1-(2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (1,00 g, 3,06 mmol), hexametilditina (1,20 g, 3,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,71 g, 0,61 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL) en un recipiente con tapa de 150 ml con una barra de agitación. Se inyectó nitrógeno en el recipiente para extraer el aire y se selló el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio. La cromatografía ultrarrápida (30-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto deseado (783 mg, 62%) como un sólido amarillo ceroso. R_f =0,20 (50% de acetato de etilo/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,87 (t, J=6,64, 2H), 3,80 (dd, J=11,32, 3,12, 2H), 3,18 (t, J=10,93, 2H), 1,60-1,73 (m, 4H), 1,33-1,46 (m, 1H), 1,08-1,23 (m, 2H), 0,31 (s, 9H); MS (ESI) m/z 413[M+1] $^+$.
- 10
- 15 E. 6-(4-(5-Oxopirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 5-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (220 mg, 0,916 mmol), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (396 mg, 0,962 mmol), tris(dibencilidinaacetona) dipaladio(0) (84 mg, 0,092 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (56 mg, 0,183 mmol), trietilamina (0,38 mL, 2,75 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,5 mL) en un recipiente de centello con una barra de agitación. Se eliminó la atmósfera en el recipiente y se reemplazó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C bajo nitrógeno durante 2,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, isocrático). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado para neutralizar la mezcla resultante y se extrajo con diclorometano (5x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron en un evaporador giratorio casi a sequedad (precipitaron sólidos). El disolvente restante se eliminó con una pipeta. Los sólidos restantes se lavaron dos veces con éter de etilo y se secaron al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (68 mg, 18%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (br. s., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,20, 2H), 7,41 (d, J=8,20, 2H), 4,72 (t, J=7,03, 1H), 3,93 (t, J=6,83, 2H), 3,82 (dd, J=10,93, 3,12, 2H), 3,21 (t, J=11,13, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,26 (t, J=8,00, 2H), 1,65-1,84 (m, 5H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,20 (qd, J=12,10, 4,30, 2H); MS (ESI) m/z 408[M+1] $^+$.
- 20
- 25
- 30

5.1.183 Ejemplo 183

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-METIL-2-MORFOLINOPROPIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

- 35 A. 6-Bromo-N 2 -(2-metil-2-morfolinopropil)pirazina-2,3-diamina. A un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa (5 mL) se agregó 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (559 mg, 2,21 mmol), 2-metil-2-morfolinopropan-1-amina (350 mg, 2,212 mmol) y diisopropiletilamina (0,773 mL, 4,42 mmol) en etanol. La solución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 140° C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-15% de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (555 mg, 76%) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,16 (s, 1H), 3,72-3,63 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,62 (br s, 4H), 1,12 (s, 6H); MS (ESI) m/z 330,1 [M+1] $^+$.
- 40
- B. 6-Bromo-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de fosgeno en tolueno (20%, 2,35 mL, 4,45 mmol) se agregó a 6-bromo-N 2 -(2-metil-2-morfolinopropil)pirazina-2,3-diamina (550 mg, 1,67 mmol) en tetrahidrofuran (16,7 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se recrystalizó a partir de metanol caliente para producir un sólido beige (244 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (t, J=4,30, 4H), 2,64-2,53 (m, 4H), 1,01 (s, 6H); MS (ESI) m/z 356,0 [M+1] $^+$.
- 45
- C. 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 6-bromo-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (235 mg, 0,660 mmol), hidrócloruro del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (178 mg, 0,792 mmol), carbonato de sodio (210 mg, 1,98 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (26,9 mg, 0,033 mmol) se agregaron a dioxano (5,5 mL) y agua (0,5 mL) en un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa (20 mL). La solución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C. El producto se liberó de la columna utilizando amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar producto como un sólido blanco (6,8 mg, 2,5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,46 (br s, 4H), 2,66 (br s, 4H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 421,5 [M+1] $^+$.
- 50
- 55

5.1.184 Ejemplo 184

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(1-MORFOLINOPROPAN-2-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N²-(1-morfolinopropan-2-il)pirazina-2,3-diamina. A un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa (5 mL) se agregó 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (789 mg, 3,12 mmol), 1-morfolinopropan-2-amina (450 mg, 3,12 mmol) y diisopropiletilamina (1,09 mL, 6,24 mmol) en etanol. La solución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 140° C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (0-15% de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (601 mg, 61%) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7,17 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,71 (br s, 4H), 2,67 (br s, 6H), 1,26 (d, J=6,64, 3H); MS (ESI) m/z 316,0 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de fosgeno en tolueno (20%, 1,64 mL, 3,10 mmol) se agregó a 6-bromo-N²-(1-morfolinopropan-2-il)pirazina-2,3-diamina (600 mg, 1,90 mmol) en THF (19 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se recrystalizó a partir de metanol caliente para producir un sólido beige (324 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 4,11-3,32 (m, 8H), 3,25-3,01 (m, 2H), 1,53 (d, J=7,03, 3H); MS (ESI) m/z 342,0 [M+1]⁺.

C. 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregaron 6-bromo-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (315 mg, 0,921 mmol), hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (249 mg, 1,105 mmol), carbonato de sodio (293 mg, 2,76 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (37,6 mg, 0,046 mmol) a dioxano (7,6 mL) y agua (0,5 mL) en a un recipiente de vidrio borosicatado de pared gruesa (20 mL). La solución se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (5-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C. El producto se liberó de la columna utilizando amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar producto como un sólido blanco (32 mg, 9%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,20-8,05 (m, 4H), 4,79-4,68 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,03, 3H); MS (ESI) m/z 407,0 [M+1]⁺.

5.1.185 Ejemplo 185

SÍNTESIS DE 6-(4-(PIRROLIDIN-2-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(Pirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. A hidruro de aluminio y litio (332 mg, 8,75 mmol) en un recipiente de fondo redondo con una barra de agitadora se agregó tetrahidrofuran (13 mL). La mezcla gris resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 min. Se agregó 5-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (700 mg, 2,92 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a 0° C y se inactivó mediante la adición por goteo de una solución saturada acuosa de sulfato de sodio, lentamente. Se agregó éter de etilo para mejorar la agitación y se agitó 20 min la mezcla de reacción inactivada a temperatura ambiente. Se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (1,18 g, 5,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1,5 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio. La cromatografía ultrarrápida (10-30-50% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 658 mg de un aceite incoloro que resultó una mezcla de productos. Esta mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se combinaron 323 mg de la mezcla preparada anteriormente, 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 182,D) (407 mg, 0,990 mmol), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio(0) (91 mg, 0,099 mmol), tri-o-tolilfosfina (60 mg, 0,198 mmol), trietilamina (0,41 mL, 2,97 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL) en un recipiente de centello con una barra de agitación. Se eliminó la atmósfera en el recipiente y se reemplazó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C bajo nitrógeno durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en etanol (4 mL) a 80° C, agitándose. Se agregó ácido clorhídrico 6 N (0,35 mL, 2,10 mmol) y la solución transparente resultante se calentó a 80° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y casi todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se liberó con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio y se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (64 mg, 16%) como un

sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,20$, 2H), 7,46 (d, $J=8,20$, 2H), 4,09 (t, $J=7,61$, 1H), 3,92 (t, $J=6,83$, 2H), 3,82 (dd, $J=11,52$, 2,93, 2H), 3,51 (br. s., 2H), 3,21 (td, $J=11,71$, 1,95, 2H), 3,05 (ddd, $J=9,96$, 7,61, 5,47, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 6H), 1,42-1,58 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394 $[\text{M}+1]^+$.

5 5.1.186 Ejemplo 186

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-OXOPIRROIDIN-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 3-(4-Bromofenil)-4-nitrobutanoato de etilo. Se combinaron (E)-etil 3-(4-bromofenil)acrilato (12,0 g, 47,0 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,0 mL) y nitrometano (100 mL) en a 250 mL recipiente de fondo redondo con una barra de agitación, se agitó vigorosamente, y se calentó a 50° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 36 h. El disolvente nitrometano se eliminó en un evaporador giratorio. La cromatografía ultrarrápida (10-30% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el producto deseado (13,62 g, 92%) como un aceite incoloro. $R_f=0,36$ (30% de acetato de etilo/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49-7,54 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 4,93-5,00 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 3,97 (qd, $J=7,09$, 2,15, 2H), 3,79 (tt, $J=9,18$, 6,05, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 1,07 (t, $J=7,03$, 3H); MS (ESI) m/z 317 $[\text{M}+1]^+$.

B. 4-(4-Bromofenil)pirrolidin-2-ona. Se disolvió 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etilo (2,02 g, 6,39 mmol) en etanol (80 mL) y ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (16 mL, 63,9 mmol), agitándose y se enfrió a 0° C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente zinc en polvo (4,18 g, 63,9 mmol) en porciones durante 10 min. Se observó evolución gaseosa. Después de 30 min, el baño frío se eliminó y la mezcla de reacción gris se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en etanol (50 mL), agitándose a temperatura ambiente. Se agregó etóxido de sodio (24 mL de a 2,68 M solución en etanol, 63,9 mmol) y la mezcla turbia resultante (pH es básico) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla turbia resultante se vertió en un embudo separador que contenía diclorometano (300 mL) y bisulfato de sodio 1 M (80 mL). La mezcla se agitó y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se agregó agua para inducir la precipitación de los sólidos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavó dos veces con agua y dos veces con éter, y se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (929 mg, 61%) como un sólido levemente anaranjado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (br. s., 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H); MS (ESI) m/z 241 $[\text{M}+1]^+$.

C. 6-(4-(5-Oxopirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 4-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (215 mg, 0,894 mmol), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 182,D) (386 mg, 0,939 mmol), tris(dibencilidina-acetona)dipaladio(0) (82 mg, 0,089 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (54 mg, 0,179 mmol), trietilamina (0,37 mL, 2,68 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,5 mL) en un recipiente de centello con una barra de agitación. Se eliminó la atmósfera en el recipiente y se reemplazó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C bajo nitrógeno durante 2,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado para neutralizar la mezcla resultante y se extrajo con diclorometano (4×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido caliente y se agregó metanol para provocar la precipitación de los sólidos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío y se lavaron sucesivamente con metanol, acetonitrilo y éter de etilo. Este proceso se repitió y los sólidos se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (60 mg, 16%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (br. s., 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,59$, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,59$, 2H), 3,92 (t, $J=6,83$, 2H), 3,82 (dd, $J=11,32$, 2,73, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 3H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 4H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,14-1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 408 $[\text{M}+1]^+$.

50 5.1.187 Ejemplo 187

SÍNTESIS DE 6-(4-(PIRROIDIN-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(Pirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó tetrahidrofuran (7 mL) a hidruro de aluminio y litio (190 mg, 5,00 mmol) en un recipiente de fondo redondo con una barra de agitadora. La mezcla gris resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 min. Se agregó 4-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (400 mg, 1,67 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 1,25 h. La mezcla resultante se enfrió a 0° C y se inactivó mediante la adición lentamente por goteo de una solución saturada acuosa de sulfato de sodio. Se agregó éter de etilo para mejorar la agitación y la mezcla de reacción inactivada resultante se agitó 20 min a temperatura ambiente. Se

agregó dicarbonato de di-terc-butilo (727 mg, 3,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó 35 min a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio. La cromatografía ultrarrápida (5-10-30% de acetato de etilo en hexano) proporcionó 204 mg de un aceite incoloro que resultó una mezcla de productos. Esta mezcla se combinó con 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 182,D) (205 mg, 0,499 mmol), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio(0) (46 mg, 0,050 mmol), tri-o-tolilfosfina (30 mg, 0,100 mmol), trietilamina (0,21 mL, 1,50 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,5 mL) en un recipiente de centello con una barra de agitación. Se eliminó la atmósfera en el recipiente y se reemplazó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C bajo nitrógeno durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en etanol (4 mL) a 80° C, agitándose. Se agregó ácido clorhídrico 6 N (0,42 mL, 2,49 mmol) y la solución transparente resultante se calentó a 80° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 70 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y casi todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se liberó con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo para producir un polvo fino y se secaron al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (41 mg, 6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,20, 2H), 7,37 (d, J=8,20, 2H), 3,90 (t, J=6,83, 2H), 3,82 (dd, J=11,32, 2,73, 2H), 3,59 (br. s., 1H), 3,15-3,31 (m, 5H), 3,02-3,10 (m, 1H), 2,96 (ddd, J=10,74, 7,81, 7,61, 1H), 2,72 (dd, J=10,15, 8,20, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,65-1,81 (m, 5H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,13-1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394 [M+1]⁺.

5.1.188 Ejemplo 188

SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(PIRIMIDIN-5-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron juntos 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,324 g, 1,041 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,085 g, 0,104 mmol), fosfato de potasio (0,884 g, 4,16 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (0,181 g, 1,458 mmol) en DMF:agua (9:1 v/v, 5 mL) y se hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B2. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 5% (ac., 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante Biotage (50% hexanos en acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (0,014 g, 4%), 95,1% de pureza mediante HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,41 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 3,74 (d, J=7,2, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,18 (m, 3H), 1,09 (m, 2H); MS (ESI) m/z 311,3 [M+1]⁺; p.f. >260° C.

5.1.189 Ejemplo 189

SÍNTESIS DE 6-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO [4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 6-Bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,324 g, 1,041 mmol), 6-fluoropiridin-3-ilácido borónico (0,204 g, 1,449 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,085 g, 0,104 mmol) y fosfato de potasio (0,878 g, 4,14 mmol) se combinaron juntos en DMF:agua (9:1 v/v, 6 mL) y hizo reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B2, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 5% (ac., 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con metanol y éter dietílico (5 mL), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 76%), 91,7% de pureza mediante HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,4, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,33 (dd, J=8,4, 2,8, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (d, J=7,6, 2H), 3,26 (d, J=9,2, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,56 (d, J=10,8, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 330,3 [M+1]⁺; m.p.: 220-222° C.

5.1.190 Ejemplo 190

SÍNTESIS DE 6-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(6-Aminopiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. en una bomba Parr, se suspendió 6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 189,A) (0,108 g, 0,328 mmol) en amoníaco 7N en metanol (10 mL). Se selló la bomba y se calentó hasta 160° C durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-

40% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a intercambio iónico para liberar el producto como una base libre (50 mg, 47%), 99,3% de pureza mediante HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11,85 (br s, 1H), 8,59 (d, J=3,2, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (dd, J=12,0, 3,2, 1H), 6,54 (d, J=11,6, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,84 (dd, J=12,4, 3,2, 2H), 3,76 (d, J=9,6, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,55 (d, J=14,0, 2H), 1,31 (dq, J=15,6, 5,6, 2H); MS (ESI) m/z 327,1 [M+1]⁺; p.f. >260° C.

5.1.191 Ejemplo 191

SÍNTESIS DE 6-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(6-(Metilamino)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. en un aparato de bomba Parr 6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 189,A) (0,102 g, 0,310 mmol), cloruro de metanaminio (0,627 g, 9,29 mmol) y trietilamina (1,254 g, 12,39 mmol) se combinaron en tetrahidrofuran (10 mL). Se selló la bomba y se calentó hasta 160° C durante 3d. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min) y posteriormente mediante semi-HPLC preparativa de fase inversa (5-45% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se sometieron a intercambio iónico para liberar el compuesto del título como la base libre (8 mg, 8%), 97,7% de pureza mediante HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,67 (d, J=2,8, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,8, 2,8, 1H), 6,79 (dd, J=9,6, 4,8, 1H), 6,54 (dd, J=9,2, 0,8, 1H), 3,83 (d, J=12,0, 2H), 3,75 (d, J=7,2, 2H), 3,25 (t, J=10,8, 2H), 2,82 (d, J=4,8, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,55 (d, J=10,8, 2H), 1,31 (dq, J=11,2, 4,4, 2H); MS (ESI) m/z 341,5 [M+1]⁺; p.f. >260° C.

5.1.192 Ejemplo 192

SÍNTESIS DE N-(4-(2-OXO-3-(1-FENILETIL)-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-5-IL)FENIL)METANOSULFONAMIDA

A. N-(4-(2-Oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida. Una solución de 6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 31,B) (0,125 g, 0,393 mmol), ácido 4-(metilsulfonamido)fenilborónico (0,084 g, 0,471 mmol), fosfato de potasio (0,333 g, 1,57 mmol) y complejo de cloruro de metileno de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,032 g, 0,0393 mmol) en dimetilformamida (2 mL) y agua (0,6 mL) se calentó a 100° C utilizando una placa caliente orbital. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (20-100% acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título, 96,3% de pureza, (40 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,09 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,6, 2H), 7,50 (d, J=7,0, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 5,72 (q, J=7,3, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,01 (d, J=7,0, 3H); MS (ESI) m/z 410,1 [M+1]⁺.

5.1.193 Ejemplo 193

SÍNTESIS DE 99-FENIL-2-(QUINOLIN-5-IL)-7H-PURIN-8(9H)-ONA

A. 2-Bromo-N⁴-fenilpirimidina-4,5-diamina. Se agregó anilina (0,566 g, 5,97 mmol) a 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (1,0 g, 3,98 mmol) en N-butanol (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 220° C durante 4500 s en el reactor de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se condensó a un aceite marrón. La purificación utilizando cromatografía Biotage (10-60% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó (0,599 g, 5,62 mmol, 56%) de 2-bromo-N⁴-fenilpirimidina-4,5-diamina. MS (ESI) m/z 265 [M]⁺, 267 [M+2]⁺.

B. N⁴-Fenil-2-(quinolin-5-il)pirimidina-4,5-diamina. 2-Bromo-N⁴-fenilpirimidina-4,5-diamina (0,599 g, 2,26 mmol), ácido quinolina-5-borónico (0,469 g, 2,71 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paldio (0,261 g, 0,183 mmol), carbonato de potasio (1,24 g, 9,04 mmol), agua (6 mL) y dimetilformamida (25 mL) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General B. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Biotage sobre gel de sílice (0-8% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,140 g, 19,8% de rendimiento). MS (ESI) m/z 314,4[M+1]⁺.

C. 9-Fenil-2-(quinolin-5-il)-7H-purin-8(9H)-ona. N⁴-fenil-2-(quinolin-5-il)pirimidina-4,5-diamina (0,140 g, 0,447 mmol) y urea (0,66 g, 1,11 mmol) se hicieron reaccionar de conformidad con el Procedimiento General D2. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC preparativa (10-60% acetonitrilo en agua) proporcionó el compuesto del título (0,41 g, 15% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8,89 (m, J=7,8, 1H), 8,44 (d, J=7,8, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,8, 1H), 7,87 (t, J=8,4, 1H), 7,77 (d, J=6,9, 2H), 7,55 (d, J=6,3, 1H), 7,45 (m, 5H); MS (ESI) m/z 340,0 [M+1]⁺.

5.1.194 Ejemplo 194

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-METIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(2-OXOPIRROIDIN-1-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. Hidrocloruro del ácido 4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilborónico. Se disolvió ácido 4-ciano-fenilborónico (0,91 g, 6,2 mmol) en etanol abs. (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se insufló gas de cloruro de hidrógeno en la reacción durante 15 min y se dejó en agitación durante 3 d. La solución se concentró y se lavó con metanol. Este proceso se repitió cuatro veces para eliminar todos los rastros de cloruro de hidrógeno para proporcionar un sólido blanco. Al sólido se agregó 2-propanol (10 mL), trietilamina (0,5 mL) y acetohidrazida (0,69 g, 9,3 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 100° C durante 10 min. La reacción se concentró bajo presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos, seguido de 0-40% de metanol acetato de etilo) para proporcionar a transparente aceite. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. La sal se trituró con 10% de metanol en éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (0,8 g, 54% de rendimiento). MS (ESI) m/z 204,1 [M+1]⁺.

B. 6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 6-Bromo-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 162,A) (203 mg, 0,62 mmol), hidrocloruro del ácido 4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilborónico (152 mg, 0,75 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (25 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio 1M (1,9 mL, 1,9 mmol) y dioxano (3 mL) se calentaron en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 150° C durante 1 h. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se sometieron a una columna de extracción de fase sólida Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA y se extrajeron de la columna con amoníaco 2M en metanol. La solución se concentró y después se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (16 mg, 6% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,51 (t, J=6,8, 2H), 2,41 (br. s., 3H), 1,86 (m, 2H), 1,75 (t, J=7,4, 2H); MS (ESI) m/z 391,5 [M+1]⁺; p.f. 315-316° C.

5.1.195 Ejemplo 195

SÍNTESIS DE 6-(3-METIL-4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-Bromo-2-metilbenzamida. Se combinaron una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (1,0 g, 5,1 mmol), ácido trifluoroacético (4,0 mL) y ácido sulfúrico (1,0 mL) y se calentó hasta 65° C durante 18 h. La reacción se vertió en hielo agua y el producto precipitó y se recogió por filtración. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,96 g, 88%). MS (ESI) m/z 420,5 [M+1]⁺.

B. (Z)-4-Bromo-N-((dimetilamino)metileno)-2-metilbenzamida. Se combinaron una solución de 4-bromo-2-metilbenzamida (0,961 g, 4,49 mmol), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,0 mL) y se calentó hasta 85° C durante 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,500 g). MS (ESI) m/z 270 [M+1]⁺.

C. 3-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. Se agregó (Z)-4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-2-metilbenzamida (0,500 g, 1,86 mmol) a ácido acético (20,0 mL) y se agregó por goteo hidrazina enfriada a 0° C (2,0 mL, 0,64 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, agitándose durante 2 h. La reacción se concentró y se diluyó con agua (20 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo alto vacío. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,338 g). MS (ESI) m/z 239 [M+1]⁺.

D. 3-(4-Bromo-2-Metilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. 3-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol (0,338 g, 1,42 mmol) se agregó a tetrahidrofuran (15,0 mL) seguido por la adición de 3,4-dihidro-2H-piran (0,239 g, 2,84 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,054 g, 0,28 mmol). La solución se calentó hasta 75° C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (0-80% hexanos en acetato de etilo) para proporcionar producto puro (0,239 g, 17%). MS (ESI) m/z 322,2 [M+1]⁺.

E. 3-(2-Metil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-Dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Se combinaron 3-(4-bromo-2-metilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,239 g, 0,742 mmol), 4,4,4',5',5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,816 g, 0,816 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,054 g, 0,07 mmol), acetato de potasio (0,218 g, 2,23 mmol) y dimetilsulfóxido (2,0 mL) en un tubo sellado y se calentó a 90° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (0-80% hexanos en acetato de etilo) para proporcionar producto semi puro (0,267 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 370,3 [M+1]⁺.

F. 6-(3-Metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 3-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,267 g, 0,723 mmol), 6-bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-

imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,226 g, 0,722 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,059 g, 0,07 mmol), fosfato de potasio (0,153 g, 0,722 mmol), dimetilformamida (5,0 mL) y agua (2,0 mL) en un tubo sellado y se calentó a 90° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar semi puro producto (0,134 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 476,5 [M+1]⁺.

G. 6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó 6-(3-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona (0,134 g, 0,281 mmol) a 6,0 M cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 mL) y se agitó a 25° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio, se concentraron, se diluyeron con agua (20,0 mL) y el producto deseado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,9% de pureza, (0,040 g, 36%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,20, 1H), 4,61 (br. s., 2H), 3,88-4,03 (m, 4H), 3,40 (td, J=11,62, 2,15, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,19-2,36 (m, 1H), 1,66 (dd, J=12,49, 1,95, 2H), 1,39-1,55 (m, 2H); MS (ESI) m/z 408,5 [M+1]⁺; p.f. 271-274° C.

5.1.196 Ejemplo 196

SÍNTESIS DE 6-(4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 195,B) (0,300 g, 0,76 mmol), 2,2-dietoxietanamina (100 mg, 0,76 mmol) y ácido acético helado (0,114 mL, 1,9 mmol) se mezclaron bien en un tubo sellado y la mezcla de reacción resultante se agitó a 120° C durante 16 h. El material resultante se disolvió en metanol (10 mL) y el residuo negro insoluble se filtró. El filtrado se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (15-40% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo en hexano para producir un polvo fino y se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (0,093 g, 30%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (br. s., 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07-8,18 (m, 2H), 7,94-8,08 (m, 2H), 7,29 (br. s., 1H), 7,07 (br. s., 1H), 3,95 (t, J=6,64, 2H), 3,83 (dd, J=11,13, 3,32, 2H), 3,22 (t, J=10,93, 3H), 1,63-1,84 (m, 4H), 1,41-1,62 (m, 1H), 1,09-1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 391,2 [M+1]⁺; p.f. 293-295° C.

5.1.197 Ejemplo 197

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-(AMINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(4-(5-(Hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se trató 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (véase Ejemplo 195, B) (0,250 g, 0,63 mmol) en etanol (20 mL) con 2-hidroxiacetohidrazida (0,17 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,26 mL, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó en un tubo sellado a 110° C durante 16 h. La reacción fría disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (15-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar el TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo en hexano para producir un polvo fino y se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (0,130 g, 49%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 422,3 [M+1]⁺

B. 6-(4-(5-(Clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se agitó 6-(4-(5-(Hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,130 g, 0,31 mmol) en cloruro de tionilo (2 mL) en un tubo sellado a 80° C durante 1 h. La reacción fría disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (0,110 g, 81%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 440,0 [M+1]⁺.

C. 6-(4-(5-(Aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se trató 6-(4-(5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,110 g, 0,250 mmol) en etanol (20 mL) con hidróxido de amonio (10 mL, 250 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó en un tubo sellado a 25° C durante 16 h. La reacción disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (15-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se

pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo en hexano para producir un polvo fino y se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (0,074 g, 70,4%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,93-8,25 (m, 4H), 3,87-4,04 (m, 4H), 3,83 (dd, J=11,32, 2,73, 2H), 3,22 (t, J=10,74, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 1,52 (ddd, 1H), 1,04-1,34 (m, 2H); MS (ESI) m/z 421,2 [M+1]⁺; p.f. 258-260° C.

5.1.198 Ejemplo 198

SÍNTESIS DE 6-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol (0,100 g, 0,487 mmol), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(trimetilestannil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 182,D) (0,200 g, 0,487 mmol), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio(0) (0,045 g, 0,049 mmol), tri-o-tolilfosfina (30 mg, 0,100 mmol), trietilamina (0,200 mL, 1,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (6 mL) en un recipiente de centello con una barra de agitación. Se eliminó la atmósfera en el recipiente y se reemplazó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100° C bajo nitrógeno durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con acetato de etilo en hexano para producir un polvo fino y los sólidos se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (20 mg, 15%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 7,88 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 3,96 (t, J=6,83, 2H), 3,84 (dd, J=11,32, 2,73, 2H), 3,12-3,28 (m, 3H), 1,74 (q, J=7,16, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,09-1,35 (m, 3H); MS (ESI) m/z 365,1 [M+1]⁺; p.f. 264-265° C.

5.1.199 Ejemplo 199

SÍNTESIS DE 6-(2-AMINOPIRIMIDIN-5-IL)-1-(CICLOHEXILMETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-(2-Aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se disolvió 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 170,B) (0,5 g, 1,29 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se purgó con amoníaco (g) durante 1 min. La mezcla se agitó a 70° C durante 3 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante preparatoria HPLC (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y amoníaco 7N en metanol (10 mL). El producto se eluyó con el amoníaco en metanol. El eluyente se concentró lo que proporcionó el producto (30 mg, 7%, 94,6% de pureza mediante HPLC). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (br s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,71 (d, J=6,8, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 5H), 1,17 (m, 3H), 1,02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 326,1 [M+1]⁺; p.f. >250° C.

5.1.200 Ejemplo 200

SÍNTESIS DE 6-(4-HIDROXIFENIL)-1-((1-METILPIPERIDIN-2-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 6-Bromo-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirazina-2,3-diamina. En un recipiente sellado, se mezclaron (1-metilpiperidin-2-il)metanamina (1 g, 7,80 mmol), 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,578 g, 6,24 mmol) y diisopropiletilamina (1,635 mL, 9,36 mmol) en N-butanol (30 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó durante la noche a 115° C. Al enfriarse, los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage en columna (0-65% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,485 g, 1,616 mmol, 25,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 301,1 [M+1]⁺.

B. 6-Bromo-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-N²-((1-metilpiperidin-2-il)metil)pirazina-2,3-diamina (0,48 g, 1,599 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,324 g, 1,999 mmol) en tetrahidrofuran anhidro (15 mL) se calentó durante la noche a 115° C. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía Biotage en columna (0-15% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 1,472 mmol, 92% de rendimiento). MS (ESI) m/z 327,2 [M+1]⁺.

C. Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-bromo-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,25 g, 0,766 mmol) y diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,063 g, 0,077 mmol) en DMF (30,0 mL). fosfato de potasio (0,65 g, 3,07 mmol) en agua (8,0 mL) se agregó y la reacción se agitó a 100° C durante 2 h. La solución de reacción fría se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado

acetato de etilo se combinaron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se trataron con ácido clorhídrico 4N en éter dietílico (algunas gotas) y se sometió a sonicación. Este procedimiento se repitió dos veces más para proporcionar el producto deseado (0,045 g, 0,133 mmol, 17,30% de rendimiento) como la sal hidrocloreto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,13 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,4, 2H), 6,87 (d, J=8,4, 2H), 4,23 (dd, J=8,4 y 5,6, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340,1[M+1]⁺.

5.1.201 Ejemplo 201

10 SÍNTESIS DE 6-(2-METIL-4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-Bromo-3-metilbenzamida. Una solución de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (2,0 g, 5,1 mmol), ácido trifluoroacético (4,0 mL) y ácido sulfúrico (1,0 mL) se combinaron y se calentó hasta 65° C durante 18 h. La reacción se vertió en hielo agua y el producto precipitó y se filtró. El material resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,12 g, 97%). MS (ESI) m/z 215,1 [M+1]⁺.

B. (Z)-4-Bromo-N-((dimetilamino)metileno)-3-metilbenzamida. Una solución de 4-bromo-3-metilbenzamida (2,12 g, 9,88 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,0 mL) se calentó hasta 85° C durante 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,93 g). MS (ESI) m/z 270 [M+1]⁺.

C. 3-(4-Bromo-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol. Se agregó a (Z)-4-bromo-N-((dimetilamino) metileno)-3-metilbenzamida (1,93 g, 7,17 mmol) ácido acético (20,0 mL) y se agregó por goteo hidrazina enfriada a 0° C (6,0 mL, 201 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, agitándose durante 2 h. La reacción se concentró y se diluyó con agua (20 mL). El producto precipitó y se filtró y se secó bajo alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,88 g). MS (ESI) m/z 239 [M+1]⁺.

D. 3-(4-Bromo-3-Metilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Se agregó 3-(4-bromo-3-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol (1,88 g, 7,90 mmol) a tetrahydrofurán (15,0 mL) seguido por la adición de 3,4-dihidro-2H-piran (1,33 g, 15,8 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,300 g, 1,60 mmol). La reacción se calentó hasta 75° C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (0-80% hexanos en acetato de etilo) lo que proporcionó producto puro (0,377 g, 15%). MS (ESI) m/z 322,2 [M+1]⁺.

E. 3-(3-Metil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-Dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol. Se combinaron 3-(4-bromo-3-metilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,377 g, 1,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,327 g, 1,29 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,086 g, 0,12 mmol), acetato de potasio (0,345 g, 3,51 mmol) y dimetilsulfóxido (2,0 mL) en un tubo sellado y se calentó a 90° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando cromatografía Biotage en columna (0-80% hexanos en acetato de etilo) para proporcionar semi puro producto (0,232 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 370,3 [M+1]⁺.

F. 6-(3-Metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol (0,232 g, 0,628 mmol), 6-bromo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 108B) (0,171 g, 0,523 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,043 g, 0,05 mmol), fosfato de potasio (0,444 g, 2,09 mmol), dimetilformamida (5,0 mL) y agua (2,0 mL) en un tubo sellado y se calentó a 90° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar semi puro producto (0,283 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 476,5 [M+1]⁺.

G. 6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona. Se agregó 6-(3-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona (0,283 g, 0,578 mmol) a cloruro de hidrógeno 6,0 M en dioxano (4,0 mL) y se agitó a 25° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio, concentraron y se diluyeron con agua (20 mL). El producto deseado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 99,5% de pureza, (0,061 g, 26%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,40 (br. s., 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,20, 1H), 7,55 (d, J=8,20, 1H), 4,04 (t, J=7,22, 2H), 3,90 (dd, J=11,32, 3,51, 2H), 3,34-3,42 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,58 (dddd, J=10,93, 7,32, 4,10, 3,81, 1H), 1,50-1,66 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 408,5 [M+1]⁺; p.f. 258-260° C.

5.1.202 Ejemplo 202**SÍNTESIS DE 1-(CICLOHEXILMETIL)-6-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol. 2,5-Dibromopiridina (1,04 g, 4,39 mmol) se disolvió en tolueno (22 ml) en un recipiente de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó por goteo n-Butillitio (3,02 ml, 4,83 mmol). La mezcla se agitó 30 min, seguido por la adición de acetona (2 mL). La mezcla se agitó 40 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con cloruro de amonio 5% (ac., 50 mL), agua (50 mL) y después salmuera (50 mL). Los elementos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Biotage (5:1 hexanos:acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto (0,82 g, 86%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,57 (dd, J=5,4, 0,6, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 2,4, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 0,6, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,54 (s, 6H).

B. 2-(5-(Trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol. 2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol (0,34 g, 1,574 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildestanano (0,361 ml, 1,652 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,182 g, 0,157 mmol) se combinaron en tolueno (5 mL) en un tubo con tapa de 50 mL. La reacción se agitó a 115°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró a aproximadamente un volumen de 2 mL. El residuo se purificó mediante Biotage (5:1 hexanos:acetato de etilo). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (0,33 g, 70%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,57 (dd, J=5,4, 0,6, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 2,4, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 0,6, 1H), 5,18 (br s, 1H), 1,54 (s, 6H), 0,35 (s, 9H).

C. 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un recipiente de microondas de 20 mL se agregó 6-bromo-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 55,B) (0,17 g, 0,546 mmol), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (0,164 g, 0,546 mmol) y complejo de [1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,089 g, 0,109 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (g) durante 1 min y se agitó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC semi-preparativa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y amoníaco 7N en metanol (10 mL). El producto se eluyó con el amoníaco en metanol. La concentración del eluyente proporcionó el producto (11 mg, 5%, 96,9% de pureza mediante HPLC). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,10 (dd, J=2,4, 0,8, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (dd, J=7,6, 2,4, 1H), 7,75 (dd, J=8,0, 0,4, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,73 (d, J=7,2, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 5H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (m, 3H), 1,02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 368,4 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $>250^{\circ}\text{C}$.

5.1.203 Ejemplo 203**SÍNTESIS DE 6-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un recipiente de microondas de 20 mL se agregó 6-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 101,B) (0,33 g, 1,054 mmol), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (véase Ejemplo 202,B) (0,316 g, 1,054 mmol) y complejo de [1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,172 g, 0,211 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC semipreparativa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y amoníaco 7N en metanol (10 mL). El producto se eluyó con el amoníaco en metanol. La concentración del eluyente proporcionó el producto (84 mg, 21%, 99,3% de pureza mediante HPLC). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,08 (dd, J=2,4, 0,8, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (dd, J=10,8, 2,8, 1H), 7,79 (dd, J=10,4, 1,6, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,93 (d, J=9,6, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 370,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. $207-209^{\circ}\text{C}$.

5.1.204 Ejemplo 204**SÍNTESIS DE 6-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA**

A. 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un recipiente de microondas de 20 mL se agregó 6-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 108,B) (0,17 g, 0,520 mmol), 2-(5-(trimetilestannil)piridin-2-il)propan-2-ol (véase Ejemplo 202,B) (0,156 g, 0,520 mmol) y complejo de [1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,085 g, 0,104 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC semipreparativa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H_2O +0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con

agua, metanol y amoníaco 7N en metanol (10 mL). El producto se eluyó con el amoníaco en metanol. La concentración del eluyente proporcionó el producto (40 mg, 20%, 95,9% de pureza mediante HPLC). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9,03 (d, J=2,0, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (d, J=2,4, 1H), 7,74 (d, J=8,1, 1H), 3,99 (t, J=7,2, 2H), 3,87 (dd, J=11,2, 3,2, 2H), 3,31 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384,3 [M+1]⁺; p.f. 132-133° C.

5.1.205 Ejemplo 205

SÍNTESIS DE 6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-MORFOLINO-2-OXOETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 2-(3-(3,5-dibromopirazin-2-il)ureido)acetato de etilo. Se combinaron 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,00 g, 19,8 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (3,37 g, 20,8 mmol), diisopropiletilamina (10,3 mL, 7,67 mmol), 1,4-dioxano (7,5 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL) en un recipiente de fondo redondo de 100 mL con una barra de agitación, se agitó y se calentó a 50° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 4,5 h. Se agregó más 1,1'-carbonildiimidazol (0,34 g, 2,08 mmol) y la reacción se calentó a 50° C durante 3,5 h adicionales. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregó hidrocloreto de glicina etil éster (2,90 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 h, en ese momento se agregó agua agitando vigorosamente para provocar la precipitación de los sólidos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron dos veces con agua y dos veces con hexano y se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (5,17 g, 68%) como un sólido anaranjado claro que estaba contaminado con una pequeña cantidad de 2-(3-(5-bromo-3-(1H-imidazol-1-il)pirazin-2-il)ureido)acetato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H) 8,53 (s, 1H) 8,08 (t, J=5,66, 1H) 4,12 (q, J=7,29, 2H) 3,96 (d, J=5,86, 2H) 1,21 (t, J=7,03, 3H); MS (ESI) m/z 383 [M+1]⁺.

B. 2-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)acetato de etilo e isopropil 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)acetato. 2-(3-(3,5-dibromopirazin-2-il)ureido)acetato de etilo (1,00 g, 2,62 mmol), acetato de paladio (II) (0,059 g, 0,26 mmol), Xantfos (0,454 g, 0,79 mmol), bicarbonato de sodio (0,660 g, 7,85 mmol) y isopropanol húmedo (15 mL) se combinaron en un recipiente con tapa con una barra de agitación. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min y se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 120° C durante 26 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida a través una columna de gel de sílice corta (20-60% de acetato de etilo en hexano) proporcionó purificación parcial. Después concentrar el eluyente en un evaporador giratorio, el residuo resultante se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min y posteriormente 60-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, de 30 a 35 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo se secó al vacío para proporcionar una mezcla de los productos deseados (188 mg, 24%) como un light sólido amarillo. MS (ESI) m/z 301 y 315 [M+1]⁺.

C. Ácido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il) acético. Una mezcla de 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)acetato de etilo e isopropil 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)acetato (170 mg, 0,565 mmol), hidróxido de litio (41 mg, 1,69 mmol), agua (3 mL) y tetrahidrofuran (15 mL) se combinaron en un recipiente de fondo redondo con una barra de agitación, se agitó vigorosamente, y se calentó a 65° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 45 min. Se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de metanol (4 mL) y ácido clorhídrico 6 N en agua (0,38 mL, 2,28 mmol), se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (5-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo se secó al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (140 mg, 91%) como un espuma-sólido levemente amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (br. s., 1H), 12,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,54 (s, 2H); MS (ESI) m/z 273 [M+1]⁺.

D. 6-Bromo-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona-2,2,2-trifluoroacetato. Se combinaron ácido 2-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)acético (141 mg, 0,516 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (256 mg, 1,58 mmol) en un recipiente de fondo redondo con una barra de agitación. Se agregó cloruro de metileno (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó DMF (2 mL). Se disolvieron todos los sólidos. La mezcla de reacción resultante transparente se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2,5 h y en ese momento se agregó morfolina (0,34 mL, 3,90 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El cloruro de metileno se eliminó en un evaporador giratorio. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (5-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio. El residuo se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (209 mg, 89%) como una espuma-sólido levemente amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 4H), 3,43 (t, J=4,88, 2H); MS (ESI) m/z 342[M+1]⁺.

E. 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron 6-

bromo-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato (205 mg, 0,449 mmol), hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (152 mg, 0,674 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (33 mg, 0,045 mmol), carbonato de sodio 1 M en agua (2,25 mL, 2,25 mmol), 1,4-dioxano (1,5 mL) e isopropanol (0,5 mL) en un tubo con tapa con una barra de agitación. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min para eliminar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 120° C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol, y todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó metanol al residuo y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (5-60% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y casi todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata-XC de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en 20% de metanol en diclorometano y se concentró en un evaporador giratorio sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (5-12-15% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto deseado (43 mg, 24%) como un sólido blanco. R_f=0,16 (10% de metanol en diclorometano). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09-8,17 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 3,63-0,72 (m, 4H), 3,60 (t, J=4,88, 2H), 3,45 (t, J=4,69, 2H); MS (ESI) m/z 407 [M+1]⁺.

5.1.206 Ejemplo 206

20 SÍNTESIS DE (R)-6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-3-(CICLOHEXILMETIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA

A. 3-Ciclohexil-1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo. Se combinaron ácido (R)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-ciclohexilpropanoico (1,00 g, 3,69 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (896 mg, 5,53 mmol), diclorometano (3 mL) y DMF (1 mL) en un recipiente de centello y se agitó 3,75 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,86 g, 7,37 mmol) y la mezcla resultante se selló y se calentó 21 h a 40° C., después 22,5 h a 50° C. Se agregó diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,37 mmol) y la mezcla resultante se selló y se calentó a 45° C, agitándose durante la noche. El diclorometano se eliminó en un evaporador giratorio. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y se agitó en un embudo separador. La suspensión resultante se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo, salmuera se agregó al filtrado y las dos capas resultantes se separaron en un embudo separador. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se concentraron en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-100% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se eliminó el acetonitrilo en un evaporador giratorio y la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron en un evaporador giratorio, y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (616 mg, 33%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,20, 1H), 4,26 (q, J=7,81, 1H), 1,77 (d, J=12,49, 1H), 1,58-1,72 (m, 5H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,07-1,25 (m, 3H), 0,80-0,98 (m, 2H); MS (ESI) m/z 507 [M+1]⁺.

B. (R)-6-Bromo-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se disolvió 3-ciclohexil-1-(3,5-dibromopirazin-2-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (726 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (20 mL), agitándose bajo nitrógeno. Se agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y la solución resultante transparente amarilla se agitó 50 min a temperatura ambiente. Se agregó más ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla resultante se agitó otras 5,5 h a temperatura ambiente. Se eliminó todo el disolvente en un evaporador giratorio y el residuo resultante se secó al vacío durante la noche. Se agregaron bicarbonato de sodio (1,21 g, 14,4 mmol), Xantfos (249 mg, 0,43 mmol), acetato de paladio (II) (32 mg, 0,143 mmol) e isopropanol húmedo (21 mL) y la mezcla resultante se insufló con nitrógeno durante 1 min para eliminar el aire. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 80° C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 8 h 20 min y después se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó bien con acetato de etilo y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio. Se agregó metanol y el sólido resultantes se recogió mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron dos veces con metanol, dos veces con éter de etilo, y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (241 mg, 53%) como un sólido amarillo-beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,34, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,16 (td, J=6,15, 2,15, 1H), 1,73 (d, J=11,32, 1H), 1,50-1,68 (m, 8H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,77-0,94 (m, 1H); MS (ESI) m/z 325 [M+1]⁺.

C. 6-Bromo-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-1,4-dicarboxilato de (R)-di-terc-butilo. Se combinaron (R)-6-bromo-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (167 mg, 0,514 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (280 mg, 1,28 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (6 mg, 0,051 mmol) y acetonitrilo (4 mL) en un recipiente de centelleo, se agitaron y se calentaron a 60° C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua agitando vigorosamente y el sólido resultantes se recogieron mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (241 mg, 89%) como un polvo anaranjado claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 4,94 (dd, J=9,18, 6,44, 1H), 1,84 (d, J=12,49, 1H), 1,57-1,70 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,34-1,42 (m, 2H),

1,23-1,30 (m, 1H), 1,09-1,18 (m, 3H), 0,82-0,94 (m, 2H); MS (ESI) m/z 525[M+1]⁺.

D. (R)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. Se combinaron 6-bromo-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-1,4-dicarboxilato de (R)-di-terc-butilo (237 mg, 0,451 mmol), hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo J59,D) (153 mg, 0,677 mmol), diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (33 mg, 0,045 mmol), carbonato de sodio 1 M en agua (1,80 mL, 1,80 mmol), 1,4-dioxano (1,5 mL) e isopropanol (0,5 mL) en un tubo con tapa con una barra de agitación. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min para eliminar el aire. La mezcla resultante se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 120° C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Metanol (5 mL) y ácido clorhídrico 6 N en agua (0,35 mL, 2,1 mmol) se agregaron al residuo. La mezcla resultante se calentó fugazmente con una pistola de calor y después se filtró. El filtrado se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Los recipientes que contenían producto se combinaron y casi todo el disolvente se eliminó en un evaporador giratorio. Se agregó acetonitrilo y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata de Fenomenex. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio y se secó al vacío a 45° C para proporcionar el producto deseado (7 mg, 4%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (br. s., 1H), 8,46 (br. s., 1H), 8,03-8,14 (m, 5H), 7,68 (d, J=1,56, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 1,77 (d, J=12,10, 1H), 1,53-1,71 (m, 7H), 1,07-1,30 (m, 3H), 0,79-0,97 (m, 2H); MS (ESI) m/z 390 [M+1]⁺.

5.1.207 Ejemplo 207

SÍNTESIS DE (R)-6-(4-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. ((1R)-1-Feniletíl)(3-amino-6-bromopirazin-2-il)amina. Una solución de (R)-α-metilbencilamina (2,28 mL, 17,93 mmol) y 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (3,00 g, 11,96 mmol) en N-butanol (30 mL) se hizo reaccionar como se describe en el Procedimiento General A. La molécula bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20-30% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se condensaron y posteriormente se trituraron a partir de metanol con agua mientras se sometía a sonicación para proporcionar (1,92 g, 6,54 mmol, 55%) de ((1R)-1-feniletíl)(3-amino-6-bromopirazin-2-il)amina. MS (ESI) m/z 294,0 [M+1]⁺.

B. 1-((1R)-1-Feniletíl)-6-bromo-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona. El compuesto del título se preparó utilizando ((1R)-1-feniletíl)(3-amino-6-bromopirazin-2-il)amina (0,50 g, 1,71 mmol, 1,0 eq.), 1,1'-carbonildiimidazol (0,35 g, 2,13 mmol, 1,25 eq.) y tetrahidrofuran (7 mL) como se describe en el Procedimiento General D1. El material en bruto se disolvió en metanol (5 mL) y el producto se trituró con agua mientras se sometía a sonicación. El precipitado se filtró y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 0,27 g (0,83 mmol, 49%) de 1-((1S)-1-feniletíl)-6-bromo-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona. MS (ESI) m/z 319,3 [M+1]⁺.

C. (R)-4-(2-Oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. Se combinaron 1-((1R)-1-feniletíl)-6-bromo-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona (0,500 g, 1,57 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,276 g, 1,88 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,128 g, 0,10 mmol), fosfato de potasio (1,33 g, 6,27 mmol), dimetilformamida (5,0 mL) y agua (2,0 mL) en un tubo sellado y se calentaron juntos a 90° C durante 2 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min) para proporcionar puro producto (0,462 g, 86%). MS (ESI) m/z 476,5 [M+1]⁺. D. (R)-Etil 4-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato. Una solución de (R)-4-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (0,462 g, 1,35 mmol) y etanol (100 mL) se enfrió a 0° C y se insufló gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 10 min. La reacción se dejó en agitación y se calentó a 25° C durante 18 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional como la sal hidrocloreto (0,281 g, 57%). MS (ESI) m/z 388,4 [M+1]⁺.

E. (R)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona. Se combinaron (R)-etil 4-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato (0,281 g, 0,725 mmol), formohidrazida (0,174 g, 2,90 mmol), trietilamina (0,734 g, 7,25 mmol) y metanol (4,0 mL) en un tubo sellado y se calentaron hasta 100° C durante 4 h. La solución se condensó bajo presión reducida y se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de amonio, concentraron y se diluyeron con agua (20 mL) y el producto deseado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 96,7% de pureza, (0,039 g, 14%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48-8,51 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,41 (br. s., 1H), 8,12 (s, 4H), 7,60 (d, J=7,03, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 5,85 (q, J=7,29, 1H), 2,12 (d, J=7,42, 3H); MS (ESI) m/z 384,4 [M+1]⁺; p.f. 258-260° C.

5.1.208 Ejemplo 208

SÍNTESIS DE (S)-6-(4-(4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. (S)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. En un tubo sellado, a una

solución de hidrocloreto del ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenilborónico (véase Ejemplo 159,D) (0,239 g, 1,265 mmol), (S)-6-(4-bromofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (0,5 g, 1,265 mmol), complejo de [1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (1,033 g, 1,265 mmol) en DMF (30 mL) se agregó fosfato de potasio (0,281 g, 1,265 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción resultante se desgacifó, y se llevó a 120° C durante 2 h. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se filtró a través de celite, se lavó con metanol. Después de concentrarse, el producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones deseadas se reunieron, se concentró a una cantidad mínima del disolvente y se neutralizó con hidróxido de amonio. La base libre que se obtuvo se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, 0,021 mmol, 1,649% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9,24 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,8, 2H), 8,10 (d, J=8,8, 2H), 7,58 (d, J=7,6, 2H), 7,32 (d, J=7,6, 2H), 7,26 (d, J=8,8, 1H), 5,84 (q, J=7,2, 1H), 2,10 (d, J=7,2, 2H); MS (ESI) m/z 384,1 [M+1]⁺.

5.1.209 Ejemplo 209

SÍNTESIS DE (1R,4R)-4-(6-(4-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)FENIL)-2-OXO-2,3-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-1-IL)CICLOHEXANOCARBOXAMIDA

A. (1r,4r)-4-Carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo. Se agitaron ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil-amino)ciclohexanocarboxílico (1,7 g, 6,99 mmol), cloruro de amonio (560 mg, 10,5 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,66 g, 6,99 mmol), trietilamina (2,92 ml, 20,96 mmol) y acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo recientemente preparado. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (1,57 g 93% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 242,9 [M+1]⁺

B. (1r,4r)-4-(6-Bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexano carboxamida. Se trató (1r,4r)-4-carbamoilciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 2,063 mmol) con ácido clorhídrico 4N en dioxano durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido se agregó a 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,522 g, 2,063 mmol), diisopropiletilamina (0,721 ml, 4,13 mmol) y sulfóxido de metilo (4 ml) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 2 h a 150° C. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos) para aislar la diamina. La diamina se agregó 1,1-carbonilidimidazol (0,669 g, 4,13 mmol) y dioxano (4 mL) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer durante 10 min a 100° C. La reacción se purificó sobre gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos). Las fracciones aisladas se concentraron y se trituraron con éter para proporcionar un sólido blanco, (85 mg, 12% de rendimiento en 3-etapas). MS (ESI) m/z 340,0 [M]⁺, 342,0 [M+2]⁺.

C. 2-(4-Bromofenil)propan-2-ol. Se disolvió 1-(4-bromofenil)etanona (9,25 g, 46,5 mmol) en tetrahidrofuran (200 ml). La solución se enfrió en un baño de -50° C. Bromuro de metilmagnesio (3M en éter, 46,5 ml, 139 mmol) se agregó durante un periodo de 15 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto un aceite incoloro (9,1 g, 91% de rendimiento). MS (ESI) m/z 197,1 [M]⁺, 199,1 [M+2]⁺.

D. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. Se agitaron juntos 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (4,7 g, 21,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,66 g, 26,2 mmol), acetato de potasio (6,43 g, 65,6 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) y se degasificó al vacío durante 10 min. Se agregó complejo de [1,1-Bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,892 g, 1,093 mmol) y la reacción se desgacifó durante otros 5 min. La reacción se calentó hasta 80° C bajo nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con 1:1 éter:acetato de etilo y agua. Una emulsión negra se filtró a través una almohadilla de celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se purificó en una columna de gel de sílice (0-25% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se concentraron y se trituraron en hexanos para proporcionar un sólido blanco, (4 g, 70% de rendimiento). MS (ESI) m/z 263,3 [M+1]⁺.

E. (1r,4r)-4-(6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida. Se calentaron (1r,4r)-4-(6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (100 mg, 0,29 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (53 mg, 0,29 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paldio(II) (12 mg, 0,015 mmol), carbonato de sodio 1M (0,88 mL, 0,88 mmol) y dioxano (2 mL) en un reactor de microondas Biotage Emrys Optimizer a 130° C durante 20 min. La reacción se purificó mediante HPLC semi-preparativa de fase inversa (10-70% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones del producto se neutralizaron mediante la adición de carbonato de potasio. La solución se concentró y se secó. El sólido se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% (5% de metanol acetato de etilo) en hexanos) para proporcionar un sólido blanco, (50 mg, 43% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,6, 2H), 7,57 (d, J=8,2, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,24 (t, J=12,5, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,22 (t, J=12,3, 1H), 1,92 (d, J=10,9, 2H), 1,85 (d, J=9,0, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 396,0 [M+1]⁺; p.f. 280-282° C.

5.1.210 Ejemplo 210

SÍNTESIS DE 6-(4-(5-METIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)FENIL)-1-(2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)ETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRAZIN-2(3H)-ONA

A. 4-(2-Oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo. 6-Bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona (véase Ejemplo 108,B) (2,5 g, 7,60 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (1,69 g, 11,5 mmol) y diclorometano de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,62 g, 0,70 mmol) se combinaron en dioxano (10 mL). Se agregó de sodio (0,91 g, 15,2 mmol) en agua (10 mL) y la reacción se agitó a 100° C durante la noche. La solución de reacción fría se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado acetato de etilo se combinaron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se purificó utilizando HPLC preparatoria de fase inversa (20-80% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se liberó con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo en hexano para proporcionar un polvo fino y se secó al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (1,2 g, 46%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 350,0 [M+1]⁺.

B. 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo. Se insufló gas HCl en una suspensión de 4-(2-Oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo (1,2 g, 3,43 mmol) en etanol anhidro (30 mL) a 0° C. El recipiente se tapó, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al completarse la conversión del producto (se controló mediante LCMS), Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el sólido resultante blanco se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado (1,2 g, 88%). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 396,0 [M+1]⁺.

C. 6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona. Se trató 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)bencimidato de etilo (0,250 g, 0,63 mmol) en etanol (20 mL) con acetohidrazida (0,23 g, 3,16 mmol) y trietilamina (3,23 mL, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110° C durante 3 h. La reacción fría disolvente se eliminó bajo presión reducida. El material resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa de fase inversa (20-50% de acetonitrilo+0,1% de TFA en H₂O+0,1% de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto puro se pasaron a través una columna de intercambio iónico Fenomenex Strata-X-C para eliminar TFA. La columna se lavó sucesivamente con agua, metanol y después con hidróxido de amonio 5% en metanol. El producto se extrajo con el eluyente hidróxido de amonio 5% en metanol y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se trituró con éter de etilo en hexano para producir un polvo fino y se secaron al vacío a 50° C para proporcionar el producto deseado (0,185 g, 72%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,73 (br. s., 1H), 12,07 (br. s., 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (m, 4H), 3,93 (d, 2H), 3,83 (d, J=14,1, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,42 (br. s., 3H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (m, 2H); MS (ESI) m/z 406,2[M+1]⁺; p.f. 290-292° C.

5.2 Ejemplos biológicos

5.2.1 Ensayo a mesoescala MG63 pS6

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad anticancerígena de un compuesto de prueba.

En este ensayo se utilizan células de osteosarcoma humano MG63 (ATCC: CRL-1427) (pasaje 7-15). Las células se mantienen mediante el uso de DMEM (glucosa elevada con L-glutamina), FBS al 10% y Pen/Estrep. Se utilizan las siguientes soluciones amortiguadoras: solución amortiguadora de Tris Lisis completa (para 10 ml utilizar: 100 μl de inhibidor de fosfatasa I (100x concentrado), 100 μl de inhibidor de fosfatasa II (100x concentrado), 1 comprimido de Mini completo (libre de EDTA), 40 μl de PMSF, todos mezclados a fondo durante 5 minutos a temperatura ambiente); 1x solución amortiguadora de lavado de Tris (para 250 ml utilizar: 25 ml 10x solución amortiguadora de lavado de Tris, 225 ml de agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente); solución bloqueadora de MSD A (para 20 ml utilizar: 20 ml 1x solución amortiguadora de lavado de Tris y 600 mg de bloqueador de MSD A, almacenar en hielo); solución amortiguadora de dilución de anticuerpo (para 3 ml utilizar: 1 ml de solución bloqueadora A, 1,82 ml 1x solución amortiguadora de lavado de Tris, 150 μl de bloqueador de MSD D -M al 2%, 30 μl de bloqueador de MSD D-R al 10%, almacenar en hielo).

En la tarde del día uno, las células se colocan en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a 5.000 células/pocillo en 100 μl de volumen. En la mañana del día 2, los compuestos de prueba se diluyen a la concentración deseada y se agregan a las células. Las células se tratan con el compuesto durante 16 a 24 horas a 37 °C, CO₂ al 0,5%.

Las placas se bloquean aproximadamente 5 minutos antes de que el tratamiento del compuesto esté completo mediante la adición de 150 μl de solución bloqueadora de MSD A a la placa y la incubación con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las células se cosechan y los lisados se preparan mediante la extracción del medio con una pipeta de canales múltiples, el lavado una vez con PBS enfriado con hielo (libre de Ca, libre de Mg), la adición de 50 µl/pocillo de la solución amortiguadora de Tris lisis completa y la incubación con agitación a 4 °C durante 1 hora.

- 5 Las muestras de lisado se agregan a una placa de MSD multi mancha mediante el pipeteado de los lisados celulares hacia arriba y hacia abajo aproximadamente 4 a 5 veces, la transferencia de 25 µl/pocillo a una placa de MSD multi mancha (R_A para el control negativo y R_B para el control positivo) (la solución amortiguadora de lisis se agrega únicamente a los pocillos del fondo) y la incubación con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 10 El anticuerpo de detección se agrega mediante la dilución del anticuerpo anti-pS6 (marcado con SULFO-TAG, sensible a la luz) en 3 ml de solución amortiguadora de dilución de anticuerpo fría a una concentración final de 10 nM, se agrega 25 µl/pocillo del anticuerpo de detección 10 nM a la placa de MSD, se incuba con agitación vigorosa a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora y se lava la placa 4 veces con una solución amortiguadora de lavado de 1× tris.

- 15 La placa se lee mediante la adición de 150 µl/pocillo de la solución amortiguadora de lectura T 1× (con tensioactivo) y la utilización, por ejemplo, de un lector de placa de MSD SECTOR y un programa adecuado para el análisis de datos.

5.2.2 Ensayo HTR-FRET de mTOR

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibidora de mTOR de un compuesto de prueba. Los reactivos se prepararon de la siguiente forma:

- 20 “Solución amortiguadora TOR simple” (utilizada para diluir la fracción de TOR de glicerol alta): 10 mM Tris pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1%, DTT 1 mM (de concentración de 1M congelado a -20 °C justo antes del uso). Para mayor conveniencia, puede almacenarse una gran cantidad de “solución amortiguadora TOR simple” p/o a 4 °C. Puede llevarse a temperatura ambiente y agregarse DTT justo antes de la dilución de la fracción de TOR.

Solución de 5×KB/5×Mn/5×ATP (utilizada para diluir el sustrato GST-p70S6kin 81 a.a. justo antes del uso) (40 ml cantidad mostrada en la pantalla):

ATP 0,075 mM	30 µL ATP 0,1M (preparado fresco a partir de polvo)
MnCl ₂ 12,5 mM	500 µL MnCl ₂ 1M
Hepes 50 mM, pH 7,4	2ml Hepes 1M, pH7,4
β-GOP 50 mM	2ml β-GOP 1M
250 nM Microcistina LR	500 µL Microcistina LR 20 µM (en DMSO)
EDTA 0,25 mM	20 µL EDTA 0,5M
DTT 5 mM	200 µL DTT 1M
ddH ₂ O	34,752 ml

- 25 Solución enzimática: diluir la fracción de TOR 1:14 en “solución amortiguadora de TOR simple”. Para el lote actual, es decir, 640 µg/ml, la fracción de TOR se diluye 14 veces para proporcionar 45,7 ml de TOR en solución amortiguadora (es decir, 7,85 ml de la fracción acumulada de TOR + 102,1 ml de la solución amortiguadora de TOR simple = 110 ml de la fracción de TOR diluida 14 veces). Se debe controlar la calidad de cada lote enzimático antes del ensayo.

- 30 Solución de sustrato: esta puede prepararse justo antes del ensayo si se prefiere. Diluir 5,3 mg/ml del fragmento de quinasa concentrado GST-p70S6 a 3,5 µg/ml (97 nM) y trabajar el concentrado en una solución 5×KB/5×Mn/5×ATP (es decir, 26,41 µL (5,3 mg/ml) GST-p70S6+40 ml 5×KB/5×Mn/5×ATP = 40 ml 3,5 µg/ml (97 nM)).

Solución amortiguadora de ensayo (para la disolución de los anticuerpos utilizados en el reactivo de detección de anticuerpos):

Hepes 50 mM, pH 7,4	12,5 ml Hepes 1M, pH7,4
DTT 1 mM	250 µL DTT 1M

Triton X-100 al 0,01%	250µL Triton X-100 al 10%
BSA al 0,01%	25mg BSA
EDTA 0,1 mM	50µL EDTA 0,5M
ddH ₂ O	236,5 ml

Reactivo de detección de anticuerpos (este reactivo debe prepararse justo antes de la adición a las placas de ensayo):

3,056 ml	1.000 µg/ml Cy5-αGST Amersham Cat#PA92002V
0,07661 ml	1.000 µg/ml α-fosfo p70S6(Tr389) Señalización celular Monoclonal de ratón #9206L
0,223 ml	690 µg/ml α-ratón Lance Eu Perkin Elmer Cat#AD0077
236,64 ml	Solución amortiguadora de ensayo

- 5 Con el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 19,5 µL de la fracción de TOR diluida a la placa de ensayo en toda la prueba, pocillos de control de referencia o positivo. Se agregan 19,5 µL de "solución amortiguadora de TOR simple" a todos los pocillos de control negativo. Si se están tratando múltiples placas con los mismos compuestos, se puede aumentar el volumen de enzima a múltiples de 19,5 µL en una placa alta de polipropileno de 384 pocillos.

Mediante el uso de EP3, se agregan 0,5 µL de DMSO de referencia, control o prueba a cada pocillo con mezclado. Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente.

- 10 Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 5 µL de solución de sustrato de 5×KB/5×Mn/5×ATP/5× a cada pocillo de la placa de ensayo para comenzar la reacción. Las soluciones se mezclan bien y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente.

- 15 Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 5 µL de EDTA 60 mM para detener la reacción. Las soluciones se mezclan bien y se dejan asentar durante 15 a 20 minutos antes de la siguiente etapa.

Mediante el uso del programa PlateTrak (Screen) o Matrix Pipettor (SAR), se agregan 10 µL de reactivo de detección de anticuerpo. Las soluciones se mezclan bien y se incuban durante 5 horas a O/N para permitir que los anticuerpos formen complejos con sustrato fosforilado.

Las placas se leen sobre AnalystHT mediante el uso del protocolo multi-procedimiento.

20 5.2.3 Ensayo IMAP de PKCθ

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibidora de PKCθ de un compuesto de prueba. Los reactivos se prepararon de la siguiente forma:

Solución amortiguadora de ensayo: HEPES 50 mM (pH 7,6), MgCl 10 mM, EDTA 0,1 mM, MBP 5 mM, Triton al 0,01%, DTT 1 mM, 0,05 mg/ml de fosfatidilserina, 0,05 mg/ml de diacilglicerol.

- 25 La concentración final de PKCθ (Invitrogen) es 0,5 nM. La concentración final del sustrato (FAM -AKRRRLSSLRA) ("Molecular Devices") es 100 nM. La concentración final de ATP en la reacción es de 35µM. La concentración final de DMSO en la reacción es de un 2,5%.

La enzima se mantiene en alícuotas de 5µl y se almacena a -80 °C antes del uso. El compuesto de prueba se deja preincubar con la enzima durante 45 minutos antes del inicio de la reacción.

- 30 La mezcla de reacción consiste en: 5µl de compuesto de prueba en DMSO al 10%, 5 µl del sustrato de 400 nM (FAM-AKRRRLSSLRA), 5 µl de PKCθ 40 nM y 5 µl de ATP 140 µM (el ATP se agrega a la mezcla de reacción último lugar para iniciar la reacción) por pocillo.

- 35 La reacción se deja proceder durante 60 minutos y se finaliza mediante la adición de 30µl por pocillo de solución amortiguadora progresiva A al 90%/solución amortiguadora progresiva B al 10% y la dilución 1:400 de las perlas de unión ("Molecular Devices").

Se da a la reacción un tiempo de incubación de unión de al menos 30 minutos antes de la lectura de la señal de

polarización de fluorescencia en un lector analista (se utilizaron las siguientes configuraciones de detector: excitación de fluoresceína 485 nm, emisión de fluoresceína 530 nm, dicroico de fluoresceína 505 nm).

5.2.4 Protocolo de ensayo HTRF de Tyk2 (con opción de desviación de ATP)

5 El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para determinar la actividad inhibidora de Tyk2 de un compuesto de prueba.

Se agregan 25 µl/pocillo de DMSO a las columnas 2 y 14 (a no ser que se agreguen 28,5 µl al pocillo P14 de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner). Se agregan 20 µl/pocillo de DMSO a todos los pocillos restantes.

10 Las soluciones del compuesto de 5 mM se agregan mediante la adición de 5 µl de un compuesto de 30 mM a 25 µl de DMSO en las columnas 2 y 14 de la placa. El control de referencia de 1,5 mM se prepara mediante la adición de 1,5 µl del inhibidor VI de JAK3 de 30 mM a 28,5 µl de DMSO en el pocillo P14.

15 La dilución serial a continuación se realiza en las siguientes etapas: (i) Los compuestos en la columna 2 se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (ii) 10 µl/pocillo de los compuestos en DMSO se transfieren de una columna a la columna siguiente para las columnas 2-11; (iii) los pocillos se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (iv) las puntas se lavan 3 veces con 25 µl de DMSO, 2 veces con 25 µl de DMSO; (v) las etapas i-iv se repiten para las columnas 14-23.

Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

Solución amortiguadora de ensayo: HEPES 50 mM pH 7,6; DTT 1 mM; MgCl₂ 10 mM; Triton X100 al 0,01%; BSA al 0,01%; y EDTA 0,1 mM.

20 Quinasa en la solución amortiguadora de ensayo: 450 ng/ml de TYK2 KD (Carna Biosciences 08-147 Lote 06CBS-3022D).

Sustrato/ mezcla de detección (1×ATP) en la solución amortiguadora de ensayo: Estreptavidina 647 DyLight de 188 nM (Pierce 21824); Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE 5 µM (péptido sustrato de Lyn); anti -fosfo-tirosina Eu 750 ng/ml (PerkinElmer AD0069); ATP de 62,5 µM; péptido sustrato de 80 nM ("American Peptide Company" 332722).

25 Sustrato/mezcla de detección (20×ATP) en la solución amortiguadora de ensayo: Estreptavidina 647 DyLight de 188 nM; Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE de 5 µM; anti-fosfo-Tirosina Eu 750 ng/ml; ATP de 1250 µM; péptido sustrato de 80 nM.

Se agregan 14,5 µl/pocillo de mezcla enzimática o solución amortiguadora de dilución (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos de Costar.

30 La adición del compuesto y la mezcla se realiza mediante las siguientes etapas: (i) se transfieren 0,5 µl/pocillo de DMSO/compuestos en DMSO de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner a una placa que contiene 14,5 µl/pocillo de mezcla enzimática y solución amortiguadora de dilución; (ii) se mezclan mediante el pipeteado de 10 µl hacia arriba y hacia abajo 4 veces; (iii) las puntas se lavan 4 veces en 10 µl de DMSO, 2 veces en 20 µl en otra DMSO; (iv) las etapas i-iii se repiten hasta completar las placas.

35 Se agregan 10 µl/pocillo de sustrato/mezclas de detección y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas (en un agitador durante los primeros dos minutos).

Se agregan 10 µl/pocillo de EDTA de 50 mM/Triton X100 al 0,01% y se incuban por más de 15 minutos a temperatura ambiente (en un agitador durante los primeros dos minutos).

Las placas se leen a una emisión de 665 nm y 620 nm sobre el protocolo Analyst GT HTRF_SP_A (Conteos=665/620×10000).

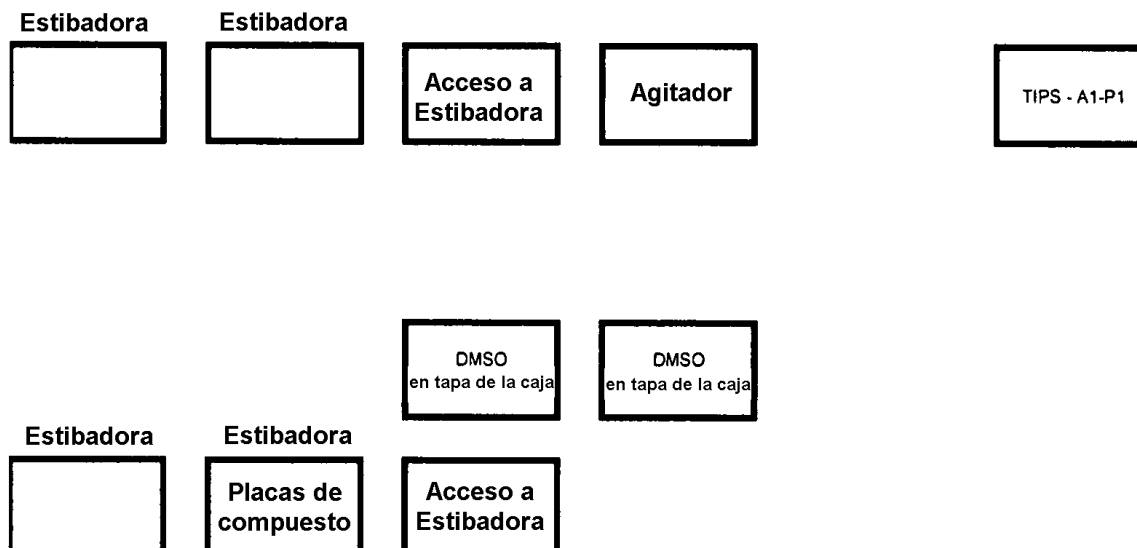
40 5.2.5 Protocolo de ensayo HTRF de Syk

Se agregan 5 µl/pocillo de DMSO a los pocillos A-O de la columna 2 y 29,5 µl al pocillo P2 de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner. Se agregan 20 µl/pocillo de DMSO a las columnas 1 y 3-12.

Las soluciones del compuesto de 25 mM se preparan mediante la adición de 25 µl del compuesto de 30 mM a la columna 2 y 0,5 µl del control de referencia de 30 mM al pocillo P2.

45 La dilución serial a continuación se realiza en las siguientes etapas: (i) Los compuestos en la columna 2 se mezclan mediante pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (ii) se transfieren 10 µl/pocillo de los compuestos en DMSO de una columna a la columna siguiente para las columnas 2-11; (iii) los pocillos se mezclan mediante el pipeteado de 20 µl hacia arriba y hacia abajo 6 veces; (iv) las puntas se lavan 3 veces con 25 µl de DMSO, 2 veces con 25 µl de DMSO.

MONTAJE DE EP-3

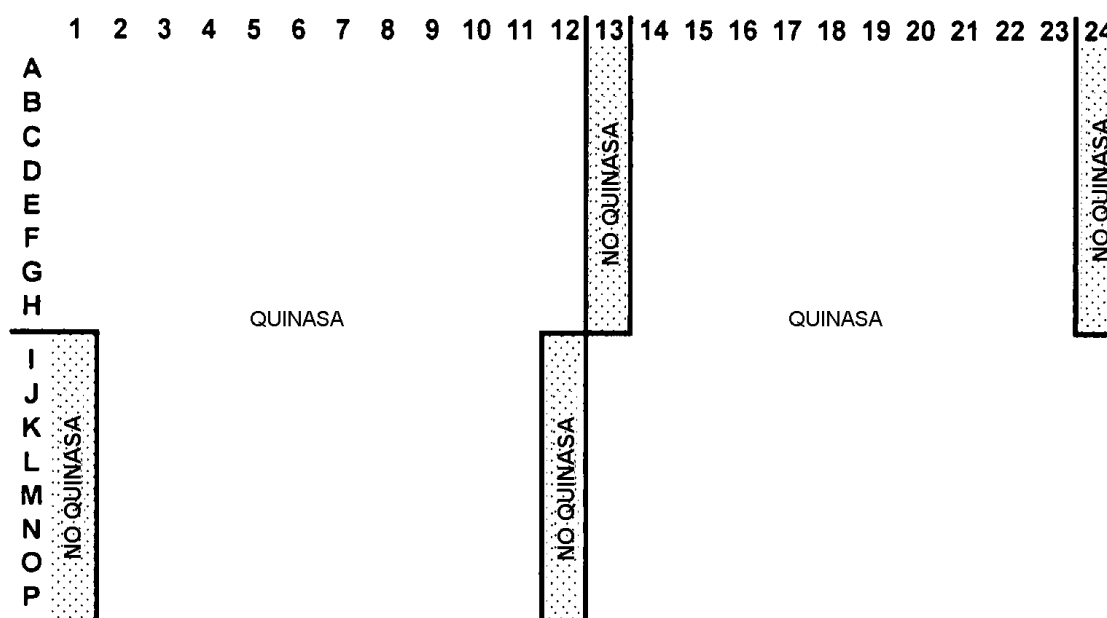


Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

Solución amortiguadora de dilución: HEPES 50 mM pH 7,6; DTT 1 mM; MgCl₂ 10 mM; Triton X100 al 0,01% ; BSA al 0,01%; EDTA 0,1 mM.

- 5 Mezcla enzimática en la solución amortiguadora de dilución: 8,621 ng/ml Syk (Carna Biosciences 08-176).

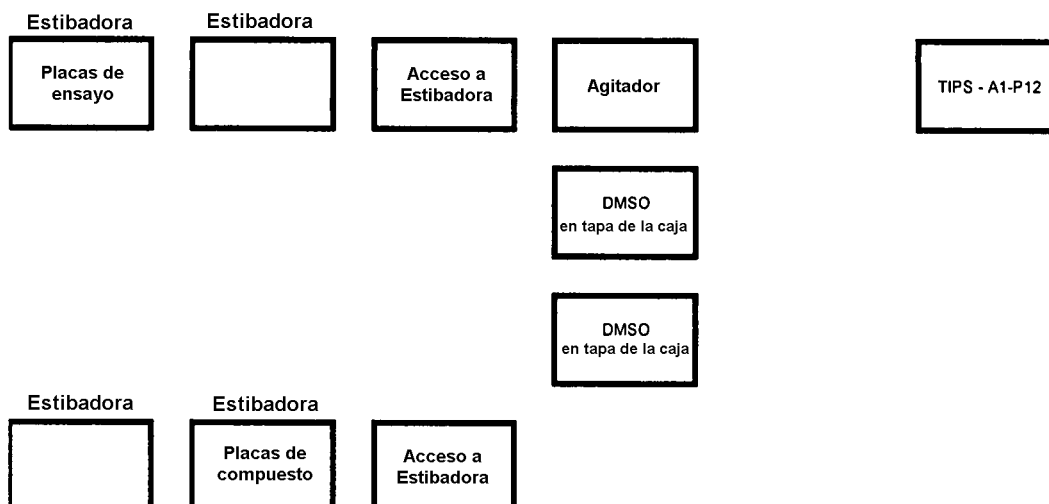
Mezcla enzimática en la solución amortiguadora de dilución: ATP de 87,5μM; péptido sustrato de 80 nM (American Peptide Company 332722).



- 10 Se agregan 14,5 μl/pocillo de mezcla enzimática o solución amortiguadora de dilución (controles de fondo) a placas negras de 384 pocillos de Costar.

- 15 La adición del compuesto y la mezcla se realizan en las siguientes etapas: (i) 0,5μl/pocillo de DMSO/compuestos en DMSO se transfieren de la placa de polipropileno de 384 pocillos de Greiner a la mitad izquierda de la placa de ensayo que contiene 14,5 μl/pocillo de la mezcla de enzimas y la solución amortiguadora de dilución; (ii) se mezcla mediante pipeteo de 10 μl hacia arriba y hacia abajo 4 veces; (iii) las puntas se lavan 4 veces en 10 μl de DMSO, 2 veces en 20 μl de otro DMSO; (iv) las etapas i-iii se repiten con transferencia a la mitad derecha de la placa de ensayo; (v) las etapas i-iv se repiten con cada placa de compuesto/ensayo hasta completar todas las placas.

MONTAJE DE EP-3



Se agregan 10 μ l/pocillo de la mezcla de partida y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos (tiempo total de reacción de 1 hora).

Se preparan las siguientes soluciones amortiguadoras:

- 5 Solución de detención en la solución amortiguadora de dilución: EDTA 120 mM

Mezcla de anticuerpos en la solución amortiguadora de dilución: 4,06 ml DyLight 647 Estreptavidina (Pierce 21824); 1 μ g/ml Lance Eu-Anti-fosfotirosina (PerkinElmer AD0069).

Se agregan 5 μ l/pocillo en la solución amortiguadora de dilución y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos.

- 10 Se agregan 10 μ l/pocillo de la mezcla de anticuerpos y se incuban a temperatura ambiente en un agitador durante 2 minutos (4 horas para el tiempo total durante la noche).

Las placas se leen a una emisión de 665 nm y 620 nm sobre el protocolo Analyst GT HTRF_SP_A o el protocolo EnVision, TR-FRET de Steve.

15 **5.2.6 Protocolo de ensayo funcional Syk (expresión de CD69 en células B primarias estimuladas por anti-IgM)**

Células: Las células B primarias se purifican a partir de las preparaciones de células de capa leucocitaria obtenidas de donantes humanos sanos en el banco de sangre de San Diego (SDBB). Las células se mantienen en RPIM/FBS al 10%.

- 20 Reactivos: Fragmento F(ab) AffiniPure IgM antihumano de cabra (Jackson, cat 109 -006-129, 1,3 mg/ml); CD69 antihumano marcado con PE (BD Pharmingen, cat. 555531, 2 mls); 7AAD (BD Pharmingen, cat. 559925, 2 mls); reactivo de enriquecimiento de células B RosetteSep (Stem Cell Technologies, cat. 15064, 10 mls); Ficoll-Paque Plus (Amersham, cat. 17-440-02); solución amortiguadora de tinción FBS (BD Pharmingen).

- 25 Protocolo: (i) La preparación de células de capa leucocitaria se ordena con antelación a SDBB (generalmente se ordenan dos en caso de que se presente alguna dificultad con alguna de ellas); (ii) las células B se purifican mediante el uso del procedimiento de selección negativa de RosetteSep de la siguiente forma:

- 30 a. Se agregan 2,0 mL de un reactivo de RosetteSep a 40 mL de capa leucocitaria. Cada capa leucocitaria generalmente es de 80-100 mL. La mezcla se mezcla suavemente y se deja asentar a temperatura ambiente durante 20 minutos (puede ocurrir alguna sedimentación).
- b. En un matraz de cultivo tisular, se mezclan 40 ml de capa leucocitaria con un volumen igual de FBS filtrado estéril al 2% en PBS (no calcio/magnesio).
- c. Se agregan 35 mL de esta capa leucocitaria diluida a cada uno de los cinco tubos de polipropileno cónicos de 50 mL. Se agregan lentamente 14 mL de Ficoll Paque bajo la capa leucocitaria y en el fondo de cada tubo (con cuidado de que no se mezcle con la capa leucocitaria).
- d. Los tubos se hacen girar a 2.200 rpm durante 20 minutos en una centrifugadora de mesa Sorvall con freno.

e. Después de la centrifugación, las células deberían estar visibles en la interfaz de suero/Ficoll. El suero se aspira suavemente hasta un punto cerca de la interfaz. Con una pipeta de Pasteur y Pipetteman, la capa celular se extrae de la interfaz con cuidado de extraer el menor Ficoll posible.

f. Las células recuperadas se diluyen (aproximadamente 10 ml) en 100 mL de FBS al 2% en PBS, se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos y el granulato celular se resuspende en 5-10 mL de medio de cultivo RPMI, en función de la recuperación de las células anticipada.

Las células se cuentan y la densidad celular se ajusta a 1 mln/ml en un medio de cultivo en RPMI. La placa de pretratamiento del compuesto en un formato de fondo redondo de 96 pocillos se prepara con un volumen celular suficiente para cubrir el número de pocillos deseado, en el supuesto de 500.000 células/pocillo en la placa de tratamiento. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyen en 1:50 en un medio de cultivo RPMI. Se agregan 22 µL del compuesto diluido a 200 µL de células en la placa de pretratamiento del compuesto. La mezcla se coloca en una incubadora de cultivo tisular durante 30-60 minutos.

Se preparan 20 µg/ml de solución anti-IgM en el medio de cultivo RPMI. Se agregan 50 µL de solución anti-IgM por pocillo en una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos (placa de estimulación celular). Se incluyen únicamente los medios de cultivo procesados de control. Con una pipeta multicanal se agregan 50 µL de las células pretratadas del compuesto a la placa que contiene anti-IgM. La mezcla se coloca nuevamente en una incubadora de cultivo tisular durante 12-14 horas.

La placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio se vacía y la placa se seca suavemente con papel secante. Se prepara solución de anticuerpo suficiente para cubrir la placa, en el supuesto de 100 µL de solución amortiguadora de tinción que contiene 5 µL de anticuerpo/pocillo CD69. Se agregan 100 µL de solución de anticuerpo por pocillo, la placa se golpea suavemente para mezclarla, se cubre con papel de aluminio y se coloca en un cajón a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. La placa se lava una vez con 250 µL de solución amortiguadora de tinción, se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. El granulato celular final se resuspende en 100 µL de solución amortiguadora de tinción y se lee sobre citómetro.

5.2.7 Ensayo funcional S.O.P de Syk (secreción de hexosaminidasa beta dependiente de IgE de la línea de mastocitos humanos LAD2)

Resumen: Las células LAD2 se colocan en placas de formato de 96 pocillos, se sensibilizan a través de FcεpsilonR con NP-IgE y se desgranulan mediante entrecruzamiento con NP₁₆-BSA. Los sobrenadantes se recolectan y los componentes de gránulo secretores, incluida la hexosaminidasa beta, se miden en varios ensayos colorimétricos.

Células: Las células LAD2 son proporcionadas por el laboratorio de Metcalf a NIH. Para una descripción detallada de la derivación, las características y el crecimiento/almacenamiento de estas células consulte la publicación original (Kirshenbaum, et al., *Leukemia Research* 27:677-682, 2003). Las células crecen bastante lentamente, duplicándose cada 10 a 14 días, por lo que es necesario alimentarlas mediante hemidepleción todas las semanas y raras veces fue necesario separarlas. Medio de cultivo: suplemento de suero StemPro-34 plus (Invitrogen) con 100 ng/ml SCF humano recombinante (BioSource). Las células pueden mantenerse en cultivo durante aproximadamente 15 pasajes antes de sufrir cambios en la morfología y la funcionalidad.

Reactivos: nitrofenil-IgE quimérico humano (Serotec, MCA333S, 20 ug/ml solución concentrada); NP₁₆-BSA (Biosearch Technologies, N5050-10 mg, 10 mg/ml solución concentrada); sustrato de PNAG (p-Nitrofenil N-acetil-β-D-Glucosaminida; Sigma N-9376) 0,004 M = 1,37 mg/ml; preparar 1,37 mg/mL en solución amortiguadora de citrato/fosfato, 150 µL/muestra (llevar 30 -60 minutos a 37 °C con agitación excéntrica frecuente); solución amortiguadora de citrato/fosfato (ácido cítrico anhidro 0,04 M (FW 192 g/mol); 2 mL de ácido cítrico 1M (Hampton Research); Na₂HPO₄ 0,02 M; 2 mL de Na₂HPO₄ 0,5 M (SIGMA), utilizar NaOH 5N a pH de 4,6 (aprox. 1 mL) por 50 ml sol.; solución amortiguadora de Tyrode modificada (polvo de solución amortiguadora de Tyrode (SIGMA, T2145) un vial en 1 L de agua destilada; dejar que el polvo se disuelva y a continuación agregar lo siguiente: solución amortiguadora HEPES de 1 M, pH 7,8 a 20 mM finales (1:50), NA₂HPO₄ 0,5M a 0,5 mM finales (1:1000), 0,04% BSA (400 mg/L), pH debe ser 7,4; solución de detención de glicina (glicina 0,32 M, 2,4 g/100 ml; carbonato de sodio 0,2 M (FW 106 g/mol), 2,5 g/100 ml).

Protocolo: las LAD2 se remueven suavemente del matraz de cultivo, se recolectan y se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio de cultivo procesado se extrae y se guarda. Las células se resuspenden a 0,8-1 millón/ml en un medio de cultivo procesado. 100 µL de NP-IgE 0,5 ug/ml se colocan en placas en el medio de cultivo procesado en una placa de 96 pocillos de fondo redondo. Nota: la solución de IgE necesita ser clarificada para extraer los agregados mediante centrifugación a >10.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se agregan 100 µL de células a la placa y se vuelven a colocar en la incubadora de cultivo tisular durante 12 a 14 horas para sensibilizar las células y cargar los receptores de FcεpsilonR. La solución amortiguadora de Tyrode modificada fría se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche.

A la mañana siguiente, la placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. El medio se extrae con una pipeta

multicanal. Los granulados celulares se resuspenden en 100 μ L de solución amortiguadora de Tyrode modificada con trituración suave (5 carreras). Las células se dejan reposar durante 3,5 horas en la incubadora de cultivo tisular. Nota: durante este período será necesario calentar la solución amortiguadora de citrato/ fosfato a 37 °C y a continuación resuspender el sustrato de PNAG a 1,3 mg/ml con agitación excéntrica periódica. Las series de

5

compuestos se diluyen 1:50 en solución amortiguadora de Tyrode modificada y a continuación se agregan 1 μ L de compuesto, sin mezclado adicional, a cada pocillo (lo que proporciona una concentración final de 0,2% dmsó). El compuesto se preincuba durante 30-60 minutos en la incubadora de cultivo tisular.

Se agregan 12 μ L de 1,0 μ g/ml NP₁₆-BSA diluida en la solución amortiguadora de Tyrode modificada. El volumen total en este momento es de 123 μ L. Puede agregarse ionomicina a 100 nM finales en lugar de NP-BSA como un control independiente de Syk para la estimulación. Se incuba en la incubadora de cultivo tisular durante 90 minutos.

10

La placa se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, se transfieren 75 μ L de sobrenadante (SN) a la placa de 96 pocillos vacía para su almacenamiento. El SN restante se extrae de la placa de células y se descarta. Se agregan 125 μ L de triton X-100 al 0,1% en la solución amortiguadora de Tyrode modificada al granulado celular, se pipetea hacia arriba y hacia abajo para lisar las células, y la mezcla se incuba sobre hielo durante 15 minutos.

15

Se agregan 30 μ L del sobrenadante de la placa de almacenamiento o 5 μ L de lisado de granulado celular más 25 μ L de solución de Triton al 0,1% a nuevas placas de fondo plano de 96 pocillos en una disposición idéntica para la lectura de la placa final. Se agregan 150 μ L de sustrato de PNAG a todos los pocillos. La placa se incuba en una incubadora bacteriana a 37 °C durante 1 hora.

20

Se agregan 50 μ L de solución de detención a cada pocillo. Los pocillos con mayor actividad serán los de color amarillo más brillante. La placa se lee inmediatamente a 405 nm.

Se calcula el porcentaje de liberación por pocillo (después de la sustracción del fondo de todos los pocillos) = $100 \times (\text{SN} / (\text{SN} + 6 \times \text{lisado de células}))$. Porcentaje de liberación neta = $100 \times (\text{estimulación de SN} - \text{estimulación de lisado de células}) / (\text{estimulación de SN} + \text{estimulación de lisado de células} - \text{SN PBS})$.

25

Criterio de control de calidad del ensayo: 3 parámetros principales de la realización del ensayo: 1) los valores porcentuales de liberación deben ser entre un 10% y un 20% en IgE- y en los pocillos tratados con DMSO (40% de liberación con ionomicina de 100 nM); 2) los valores de IC₅₀ con compuestos de la herramienta Syk deben encontrarse en el intervalo de 50-200 nM; 3) Z' para el ensayo debe ser >0,55.

5.2.8 Protocolo de ensayo de biomarcador Syk (medición de fosfoBLNK por PhosFlow en Ramos estimulado por anti-IgM)

30

Células: el linfoma de células B de Ramos (clon RA1, CRL1596) de ATCC creció rápidamente y fue necesario dividirlo 1:20 cada 3-4 días para su mantenimiento. Las células crecen en RPMI/FBS al 10%.

Reactivos: fragmento F(ab) AffiniPure IgM antihumano de cabra (Jackson, cat. 1 09-006-129, 1,3 mg/ml); anti-fosfoBLNK PE de ratón (pY84, BD Pharmingen, cat. 558442); reactivo CytoFix (BD Pharmingen, cat. 554655); Perm/solución amortiguadora de lavado I (BD Pharmingen, cat. 557885, 10 $\times$ solución); solución amortiguadora de tinción BSA (BD Pharmingen, cat 554657).

35

Protocolo: las células de Ramos se separan 1:1 con un medio de cultivo fresco el día anterior al experimento. El día del experimento, las células se hacen girar a 1.200 rpm durante 5 minutos. Se guarda todo el medio de cultivo procesado. Las células se resuspenden a 1 ml/ml en un medio de cultivo procesado. La placa de pretratamiento del compuesto se prepara en un formato de fondo redondo de 96 pocillos con un volumen celular suficiente para cubrir el número de pocillos deseado, en el supuesto de 50 μ L células/pocillo en la placa de tratamiento, por ejemplo, para 4 pocillos se agregan 200 μ L de células. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos se diluyen 1:50 en un medio de cultivo procesado. Se agregan 22 μ L de compuesto diluido a 200 μ L de células en la placa de pretratamiento del compuesto. La mezcla se coloca nuevamente en la incubadora de cultivo tisular durante 30-60 minutos. El reactivo CytoFix se precalienta en un baño de agua a 37 °C antes de estimular las células.

40

Se preparan 40 μ g/ml de solución anti-IgM en el medio de cultivo procesado. Se agregan 50 μ L de solución anti-IgM por pocillo en una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos (placa de estimulación celular). Se incluyen únicamente los medios de cultivo procesados de control. Con el uso de una pipeta multicanal, se agregan rápidamente 50 μ L de las células pretrazadas con el compuesto a la placa que contiene anti-IgM y la placa se vuelve a colocar en la incubadora de cultivo tisular durante 10 minutos.

45

Se agrega un volumen igual (100 μ L) de reactivo CytoFix precalentado a todos los pocillos de la placa de estimulación celular. La placa se coloca nuevamente en la incubadora de cultivo tisular durante 10 minutos, se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, el medio se vierte suavemente y la placa se seca con papel secante.

50

Se agregan 100 μ L de Perm/solución amortiguadora de lavado I a todos los pocillos. La placa se deja a temperatura ambiente durante 10 minutos, se hace girar a 1.200 rpm durante 5 minutos, el medio se vierte suavemente y la placa se seca con papel secante. Las células se lavan tres veces con 20 μ L de solución amortiguadora de tinción BSA.

55

La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante.

Se prepara solución de anticuerpo suficiente para cubrir la placa, en el supuesto de 100 μL de solución amortiguadora de tinción que contiene μL de anticuerpo pBLNK/pocillo. Se agregan 100 μL de solución anticuerpo por pocillo, la placa se golpea suavemente para mezclarla, se cubre con papel de aluminio y se coloca en un cajón a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. La placa se lava una vez con 200 μL de solución amortiguadora de tinción. La placa se hace girar, se vacía y se seca con papel secante. El granulado celular final se resuspende en 100 μL de solución amortiguadora de tinción y se lee sobre citómetro.

Se encontró que los compuestos de la Tabla 1 tenían los siguientes valores en los ensayos de detección de PKC, mTOR y Syk.

Compuesto	mTOR (μM)	PKC θ IC ₅₀ (μM)	Syk IC ₅₀ (μM)
1	ND	*	*
2	*****	*	ND
3	ND	*	ND
4	*****	*	ND
5	****	*	ND
6	*****	ND	ND
7	ND	*	ND
8	ND	*****	*****
9	ND	*	ND
10	***	*****	ND
11	*	**	*
12	ND	*	ND
13	ND	***	****
14	*****	*	ND
15	*****	*	ND
16	ND	*	ND
17	ND	*	ND
18	ND	****	ND
19	ND	*	ND
20	ND	*	ND
21	ND	*	ND
22	ND	*	ND
23	ND	*	ND
24	*	*	ND
25	*	*	ND
26	*	****	ND
27	*	****	ND
28	ND	*****	*****

Compuesto	mTOR (μ M)	PKC θ IC ₅₀ (μ M)	Syk IC ₅₀ (μ M)
29	ND	*	ND
30	ND	**	*****
31	ND	*	ND
32	ND	***	ND
33	ND	*	ND
34	ND	*	ND
35	ND	*	ND
36	ND	*	ND
37	ND	*	ND
38	ND	*	ND
39	ND	*	ND
40	***	***	ND
41	****	*****	ND
42	ND	*****	ND
43	ND	*	ND
44	ND	*	ND
45	*	*****	ND
46	ND	***	ND
47	*****	*	ND
48	ND	*	ND
49	ND	*	ND
50	*****	***	ND
51	****	****	ND
52	****	*****	ND
53	****	*	ND
54	****	*****	ND
55	****	*****	ND
56	*	*****	ND
57	*	*	ND
58	***	*	ND
59	***	***	ND
60	*	**	ND
61	****	***	ND
62	ND	*	ND
63	ND	*	ND

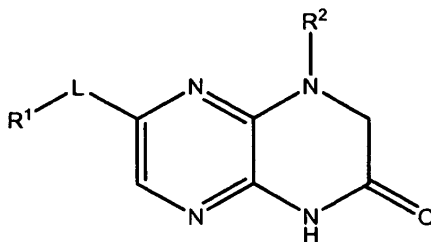
Compuesto	mTOR (μ M)	PKC θ IC ₅₀ (μ M)	Syk IC ₅₀ (μ M)
64	****	**	ND
65	****	*****	ND
66	ND	*	ND
67	ND	**	ND
68	*	*	ND
69	*	****	ND
70	ND	ND	ND
71	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND
73	****	*	ND
74	ND	*	ND
75	ND	***	ND
76	ND	****	ND
77	ND	**	ND
78	ND	*	ND
79	ND	ND	ND
80	****	ND	ND
81	*	ND	ND
82	ND	ND	ND
83	ND	*	ND
84	*****	***	ND
85	****	*	ND
86	*	ND	ND
87	*****	ND	ND
88	*****	ND	ND
89	*****	ND	ND
90	*****	ND	ND
91	*****	ND	ND

En la tabla mostrada anteriormente se utiliza el siguiente sistema: ***** = 0,1-5 μ M, **** = 5,1-10 μ M, *** = 10,1-20 μ M, ** = 20,1-30 μ M, * = >30 μ M. "ND" significa que el compuesto no se probó con respecto a esa enzima en particular.

5 Las realizaciones divulgadas en la presente no estarán limitadas en su alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de las realizaciones divulgadas, y cualquier realización funcionalmente equivalente se encuentra comprendida en la presente divulgación. De hecho, varias modificaciones de las realizaciones divulgadas en la presente, adicionales a las mostradas y descritas en la presente, resultarán evidentes para los entendidos en la técnica y se pretende que queden dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

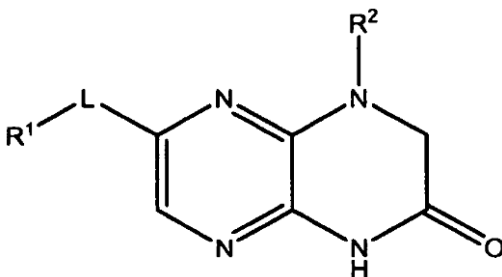
1. Un compuesto con la siguiente fórmula:



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable, donde:

- 5 L es un enlace directo, NH u O;
- R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 10 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.
2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido.
3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde R¹ es quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido.
- 15 5. Un compuesto de la reivindicación 4, donde R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,
7. Un compuesto de la reivindicación 6, donde R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde L es un enlace directo.
9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es 6-(4-11idroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3- b]pirazin-2(1H)-ona.
- 20 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que presenta la fórmula:



(VII)

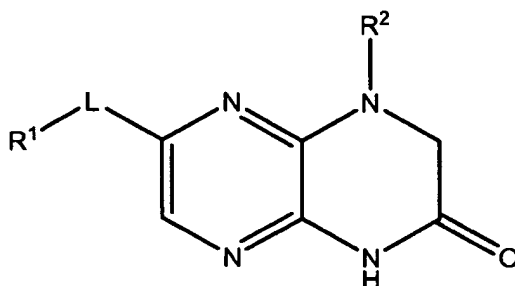
o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente o vehículo, donde:

- L es un enlace directo, NH u O;
- 25 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, en heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, adecuada para su administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

5 12. Un compuesto con la siguiente fórmula:



(VII)

o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, una afección inflamatoria, una afección inmunológica o una afección metabólica, donde;

L es un enlace directo, NH u O;

10 R^1 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alquienilo C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 13. El compuesto para su uso en la reivindicación 12,

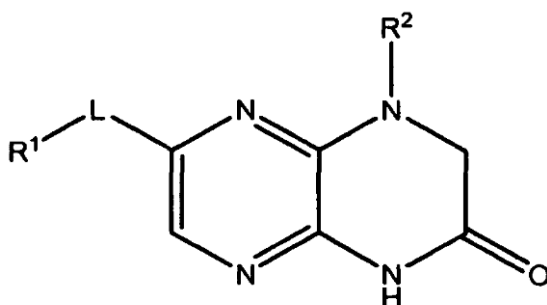
donde el cáncer es de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, uterino, cuello del útero, mama, ovarios, testículos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro o sistema nervioso central;

20 donde la afección inflamatoria es psoriasis, asma, rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, diabetes u obesidad;

donde la afección inmunológicas es artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Grave o diabetes; o

25 donde la afección metabólica es obesidad o diabetes;

14. Un compuesto con la siguiente fórmula:



(VII)

o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una quinasa en una célula que manifiesta dicha quinasa, donde;

L es un enlace directo, NH u O;

5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.