

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 721**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09723200 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2257529**

54 Título: **Piridinas y Pirazinas como inhibidores de PI3K**

30 Prioridad:

19.03.2008 EP 08153045

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

16.04.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRUCE, IAN;
BUDD, EMMA;
EDWARDS, LEE y
HOWSHAM, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 455 721 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).

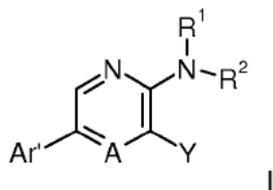
DESCRIPCIÓN

Piridinas y Pirazinas como inhibidores de PI3K

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

WO 03/093297 (Exilixis) describe los moduladores de la proteína quinasa y los métodos de uso.

5 En un primer aspecto, la presente invención provee los compuestos de fórmula I:



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

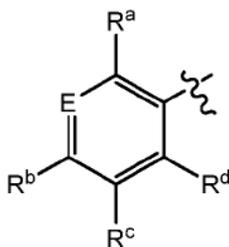
R¹ y R² cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

10 Y se selecciona de -O- alquilo C₁-C₆, -O- cicloalquilo C₃-C₈, -O- alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, -O-(CH₂)_a-arilo, -O(CH₂)_b-heteroarilo, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)- cicloalquilo C₃-C₈, -C(O)-alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, -C(O)arilo, -C(O)-heteroarilo, cuando los sistemas del anillo cicloalquilo, arilo y heteroarilo cada uno se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X;

a y b son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

A es N;

15 Ar' es un grupo



en donde

E es N o CRe;

Ra se selecciona de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆ y -O-haloalquilo C₁-C₆;

20 Rb se selecciona de H, -NR₄₀R₄₁, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y -OH;

Rc es S(O)₂R₄₅, en donde R₄₅ es -NHR₄₃ o heterociclilo;

Rd se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

Re se selecciona de H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y halo;

R₄₀, R₄₂ y R₄₄ cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R41 y R43 cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃-arilo, alquilo C₁-C₃-heterociclilo, arilo, heterociclilo, C(O)-alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃, en donde el anillo cicloalquilo opcionalmente se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH y -NH₂;

5 a y b son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3;

La Lista X se representa por hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, -O-alquilo C₁-C₆,-, cuando cada uno de los grupos alquilo opcionalmente se sustituye por uno o más sustituyentes halógeno, hidroxilo, o ciano; y heterociclilo es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros, el cual opcionalmente se sustituye por uno o más grupos seleccionados de -OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₃.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo, y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser ramificados o sin ramificar. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alqueno incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2,2-propileno.

En la ausencia de cualquier indicación en sentido contrario, "alquilo" representa alquilo C₁-C₆, "alqueno" representa alqueno C₂-C₆, "alquino" representa alquino C₂-C₆ y "cicloalquilo" representa cicloalquilo C₃-C₆.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

La referencia a un grupo opcionalmente sustituido se refiere a un reemplazo de un enlace C-H mediante el enlace necesario. Cuando el sustituyente es un halógeno, el grupo formado se define como un grupo haloalquilo. Por ejemplo, cuando el sustituyente es flúor, los grupos haloalquilo comunes son grupos trifluoroalquilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2,2,1,1-pentafluoroetilo.

"Haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo sustituido por hasta siete grupos halógeno, preferiblemente grupos flúor. Por ejemplo, cuando el sustituyente es flúor, los grupos haloalquilo comunes son los grupos trifluoroalquilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2,2,1,1-pentafluoroetilo.

"Amino" incluye el grupo -NH₂ no sustituido, el grupo -N(H)C₁-C₆ y el grupo -N(C₁-C₆)₂. Es decir, el término "amino" abarca los derivados amino tanto monoalquilo- como dialquilo-sustituidos.

"Cicloalquilo" indica un anillo hidrocarburo que tiene el número requerido de átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

30 "Grupo carbocíclico" indica un anillo hidrocarburo saturado, parcialmente saturado o aromático que tiene el número requerido de átomos de carbono.

El término "arilo" o "arilo C₆-C₁₄" se refiere a un grupo carbocíclico aromático, que comprende de uno a tres anillos. Ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antracilo y fenantrilo.

35 El término "heterocíclico" "grupo heterocíclico" o derivados de los mismos se refiere a un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos O, N o S. Ejemplos específicos de grupos heterociclilo incluyen los grupos [1,3]dioxolano, [1,4]dioxano, oxirano, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo, diazepinilo y heteroarilo (véase a continuación).

40 Los grupos heterocíclico o heterociclilo por lo general se unen a través de un átomo de carbono en el anillo. Sin embargo, cuando el grupo heterocíclico o heterociclilo contiene un heteroátomo de nitrógeno, el grupo se puede unir a través de un átomo de carbono en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo según sea apropiado. Por ejemplo, los grupos piperidina, piperazina y morfolina se pueden unir a través del carbono o uno de los átomos de nitrógeno en el anillo.

45 El término "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furano, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo e indazolilo.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra "comprenden", o las variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un indicado número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 5 Las siguientes características opcionales o apropiadas de un compuesto de fórmula (I), se pueden incorporar en la definición de fórmula (I) y combinarse en cualquier número de formas. De esta manera, el experto apreciará que las combinaciones de las diversas características opcionales o apropiadas determinadas a continuación como modalidades de la invención están dentro del alcance de la invención.
- 10 En una modalidad adicional, R^c es SO_2R_{45} , en donde R_{45} es $-NHR_{43}$ o heterociclilo, en consecuencia un grupo heterocíclico N ligado.
- En una modalidad de la invención como se define en cualquier parte anteriormente, Y se selecciona de $-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $-C(O)$ arilo y $-C(O)$ heteroarilo, cuando los sistemas del anillo cada uno se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X.
- 15 En incluso una modalidad adicional de la invención, Y se selecciona de $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_8 y $-C(O)$ -heteroarilo, cuando los sistemas del anillo son cada uno sustituido, opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X. En consecuencia, el grupo arilo es fenilo y el grupo heteroarilo se selecciona de grupos heteroaromáticos que contienen nitrógeno de 5- y 6- miembros.
- Un apropiado compuesto individual de la invención se selecciona de:
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 20 N-{5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-piridin-3-il}-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
- {3-[5-amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida,
- 25 {3-Amino-6-[4-metoxi-3-morfolina-4-sulfonil]-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-bencil-4-metil-bencenosulfonamida,
- N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-bencil}-metanosulfonamida,
- {3-Amino-5-metil-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-fenil-metanona,
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-fenil-metanona,
- 30 3-(5-Amino-6-benzoil-pirazin-2-il)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona,
- {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(4-hidroxiciclohexil)-benceno sulfonamida,
- 35 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-4-trifluorometil-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,

- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-5-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[5-morfolina-4-sulfonil]-piridin-3-il]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 5 {3-Amino-6-[3-(4-ciclopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridina-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 (3-Amino-6-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona,
 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida,
 10 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclobutil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida,
 15 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 {3-amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-isopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 3-[5-Amino-6-(4-fluoro-benzoil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-ciclopropil-metanona,
 20 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)-bencenosulfonamida,
 5-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-2,4-difluoro-N-(4-hidroxiciclohexil)-bencenosulfonamida,
 25 3-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida, y
 N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida, o una
 sal de este farmacéuticamente aceptable.
- 30 Los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I, incluyen aquellos a partir de ácidos inorgánicos, por

ejemplo, ácidos hidrogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido (+) canfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, mediante conocidos procedimientos de formación de sal. Los solvatos farmacéuticamente aceptables generalmente son hidratos.

Los compuestos de fórmula I, que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales apropiadas incluyen sales metálicas, en particular sales metálicas de metal alcalino, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o bases heterocíclicas o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxi-etil) piperidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanol-amina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I, mediante procedimientos de formación de sal conocidos. Los compuestos de fórmula I, que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido de forma isotópica por ejemplo D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

Los compuestos de fórmula I en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula I se pueden recuperar a partir de mezclas de reacción y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales sustituidos asimétricamente de forma correspondiente, por ejemplo ópticamente activos.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétricamente y por lo tanto existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas. En casos cuando existen centros asimétricos adicionales, la presente invención también abarca tanto isómeros ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de las mismas.

La invención incluye todas las formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de la otra mediante métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero determinado, mediante métodos sintéticos convencionales o; por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Dado que los compuestos de la invención tienen la intención de ser utilizados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se provee preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los % están en una base de peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos marcados de forma isotópica farmacéuticamente aceptable de fórmula I en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrada habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno por ejemplo ²H y ³H, carbono por ejemplo ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro por ejemplo ³⁶Cl, flúor por ejemplo ¹⁸F, yodo por ejemplo ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno por ejemplo ¹³N y ¹⁵N, oxígeno por ejemplo ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, y azufre por ejemplo ³⁵S.

Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en el tejido del sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio (³H) y carbono-14 (¹⁴C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución

con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N puede ser útil en estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

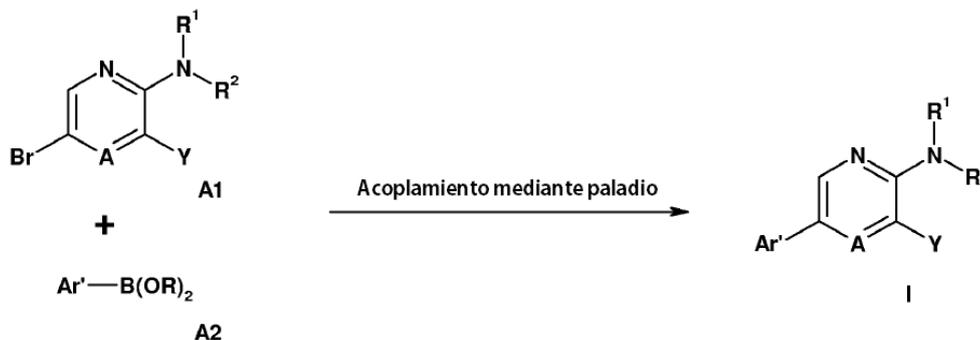
5 Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente generalmente, se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un apropiado reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

10 Algunos de los compuestos de Formula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas. La tautomería es bien conocida por los expertos en la técnica y el experto apreciará fácilmente cuales grupos son capaces de tautomerizar para formar las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Formula I.

Los compuestos de fórmula I apropiados, específicos, se describen a continuación en los Ejemplos.

La invención provee, en otro aspecto, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1

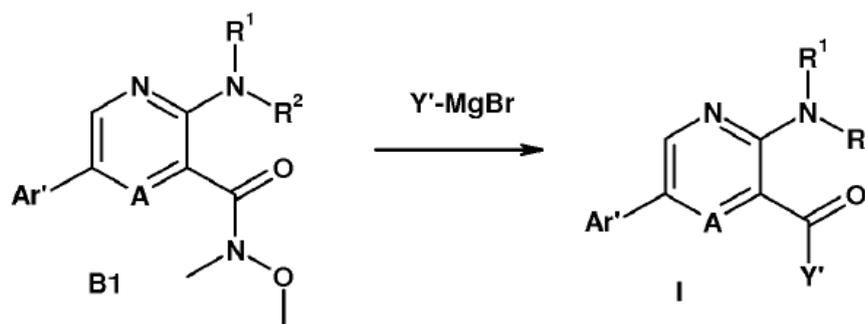


15 La reacción entre A1 y A2 se lleva a cabo utilizando un catalizador de paladio apropiado, tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, en un solvente apropiado, tal como DCM o DMF. Por lo general, la reacción incluye una base, tal como carbonato de sodio o Et_3N y se puede realizar a temperaturas elevadas, tal como a reflujo.

20 Como alternativa al esquema anterior, A1 se puede hacer reaccionar con un compuesto de boro apropiado en la presencia de un catalizador con el fin de formar el derivado ácido borónico/anhídrido borónico de A1 y luego se hace reaccionar con $\text{Ar}'\text{-Br}$ (A3) para formar un compuesto de Formula I en un procedimiento de dos etapas.

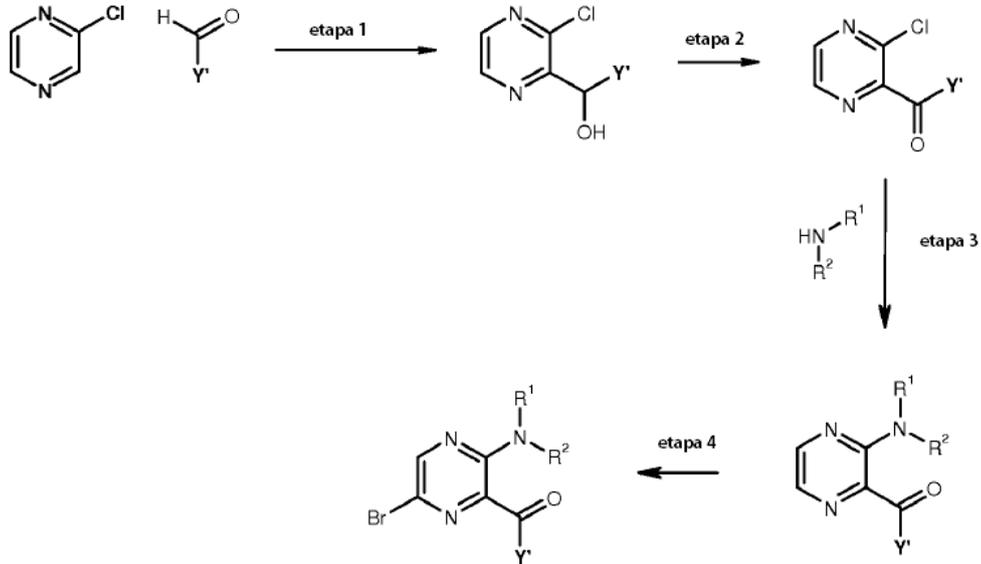
Un método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I), se presenta en el esquema 2. Por ejemplo, según se muestra, se preparan los compuestos de fórmula (I), donde A, Ar' , R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, y Y es un grupo cetona representado por $\text{C}(\text{O})\text{Y}'$.

Esquema 2



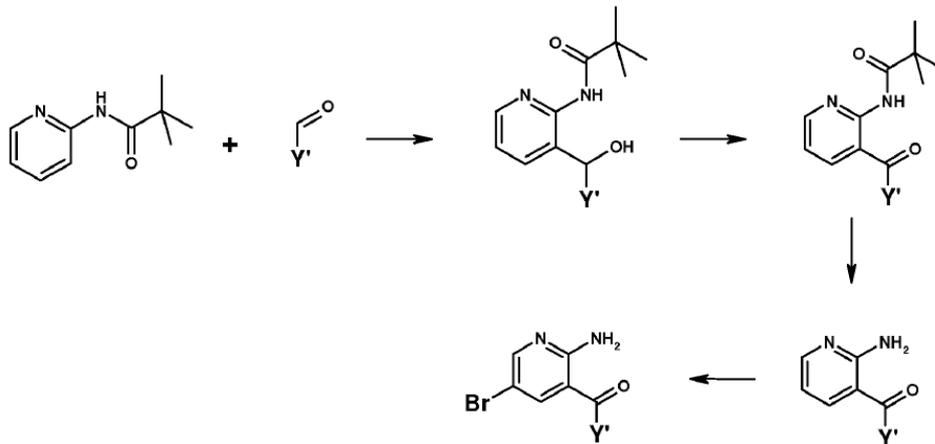
Cuando A es N e Y es C(O)Y', se pueden formar los compuestos de Formula A1, por medio de la ruta establecida en el Esquema 3:

Esquema 3



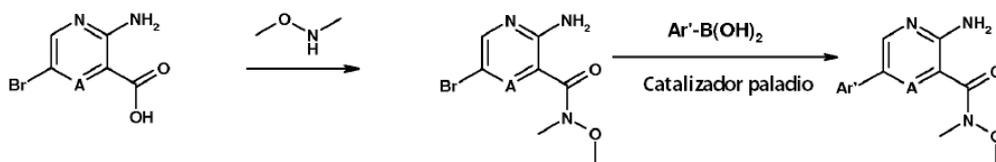
5 Cuando A es CH e Y es C(O)Y', se pueden formar los compuestos de Formula A1, por medio de la ruta establecida en el Esquema 4:

Esquema 4



Cuando ambos R¹ y R² son hidrógeno, se pueden formar los compuestos de Formula B1, por medio de la ruta establecida en el Esquema 5.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, muestran inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-quinasa), especialmente la isoforma gama ($p110\gamma$), las cuales son responsables de la generación de productos de señalización fosforilados. De esta manera, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican PI 3-quinasa, en particular la isoforma gama de la PI 3-quinasa.

Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula I, se pueden demostrar en los siguientes procedimientos de ensayo:

Baculovirus que expresan diferentes fragmentos de PI 3-K γ humana fusionados a glutatión S-transferasa (GST) se han descrito previamente por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase γ : structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 324:489. Los residuos 38-1102 de PI 3-K γ humana se subclonan en los sitios BamH1 y EcoR1 del vector de transferencia pAcG2T (Pharmingen) para crear una GST-PI 3-K γ que carece de los primeros 37 residuos de PI 3-K γ . Para expresar la proteína recombinante, células de insecto Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) se mantienen rutinariamente a densidades entre 3×10^5 y 3×10^6 células/ml en suero que contiene medio TNMFH (Sigma). Las células Sf9, a una densidad de 2×10^6 se infectan con baculovirus de GST-PI 3-K $\gamma\Delta 34$ humana a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 1, durante 72 horas. Las células infectadas se cosechan por centrifugación a 1400 g, durante 4 minutos a 4° C y los pellets celulares se congelan a -80° C. Ambas células Sf9 y Sf21 trabajan bien igualmente. Las células Sf9 (1×10^9) se vuelven a suspender en 100 ml de solución reguladora de lisis fría (4° C) (Tris-HCl 50 mM pH 7.5, Triton X-100 al 1%, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, DTT 2 mM e inhibidores de la proteasa. Las células se incuban sobre hielo, durante 30 minutos luego se centrifugan a 15000g durante 20 minutos a 4° C. La purificación de la muestra sobrenadante se lleva a cabo a 4° C, mediante cromatografía de afinidad utilizando perlas de gel de agarosa SEPHAROSE™ acopladas a glutatión (de Amersham Pharmacia Biotech). Se utiliza una relación de lisado celular/resina GST de 50:1. La resina GST en primer lugar se pre-aclara para eliminar el conservante etanol y a continuación se equilibra con solución reguladora de lisis. Se adiciona el lisado celular (sobrenadante) (normalmente como 50 ml del lisado a 1 ml de resina GST en tubos de 50 ml) y se hace girar suavemente en un mezclador a 4° C, durante 2-3 horas. La muestra sin unir del fluido directo se recolecta, mediante centrifugación a 1000g, durante 5 minutos a 4° C, utilizando una centrifuga DENLEY™. 1 ml de la resina GST que contiene el material unido se transfiere a un tubo de centrifuga FALCON™ de 15 ml para las posteriores etapas de lavado y elución. En primer lugar, se lleva a cabo una serie de 3 ciclos de lavados (mezcla mediante la inversión suave) con 15 ml Solución reguladora de lavado A congelada (Tris-HCl 50 mM pH 7.5, Triton X-100 al 1 %, DTT 2mM) entremezclado con centrifugación a 1000 g, durante 5 minutos a 4° C. Una etapa de lavado única final se lleva a cabo con 15 ml de Solución reguladora de lavado B congelada (Tris-HCl 50mM pH 7.5, DTT 2 mM) y luego se centrifuga a 1000 g, durante 5 minutos a 4° C. La resina de lavado GST finalmente se eluye con 4 ciclos de 1 ml de solución reguladora de elución congelada (Tris-HCl 50 mM pH 7.5, glutatión reducido 10 mM, DTT 2 mM, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, etilen glicol al 50% e inhibidores de la proteasa) entremezclado con centrifugación a 1000g, durante 5 minutos a 4° C. Las muestras se dividen en alícuotas y se almacenan a -20° C.

Se estableció un ensayo de quinasa *in vitro* que mide la transferencia del fosfato terminal de adenosina trifosfato al fosfatidilinositol. La reacción de la quinasa se realiza en una placa de microtitulación de 96 pozos blanca como un Ensayo de Proximidad de Centelleo. Cada pozo contiene 10 μ l del compuesto de prueba en 5% de dimetilsulfóxido y 20 μ l de mezcla de ensayo (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, ácido etilenglicol aminoetil-tetracético (EGTA), 15 μ g/ml de fosfatidilinositol, 12.5 μ M de adenosina trifosfato (ATP), MgCl₂ 25 mM, 0.1 μ Ci [³³P]ATP). La reacción se inicia mediante la adición de 20 μ l de mezcla de enzimas (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM que contiene GST-p110 γ recombinante). La placa se incuba a temperatura ambiente, durante 60 minutos y la reacción se termina, mediante la adición de 150 μ l de solución de parada de perlas-WGA (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) 1.3 mM, ATP 2.6 μ M y 0.5 mg de perlas Aglutinina de Germen de Trigo-SPA (Amersham Biosciences) a cada uno de los pozos. La placa se sella, se incuba a temperatura ambiente, durante 60 minutos, se centrifuga a 1200 rpm y luego se recuenta por 1 minuto utilizando un contador de centelleo. La actividad total se determina por la adición de 10 μ l de 5% de dimetilsulfóxido (DMSO) y la actividad no-específica se determina mediante la adición de 10 μ l de EDTA 50 mM en lugar del compuesto de prueba.

Todos los compuestos de los Ejemplos a continuación en este documento tienen valores de IC₅₀ por debajo de 1 μ M en el ensayo mencionado anteriormente. En particular, los Ejemplos 1, 13, 28, 35, 49, 51, 67, 74, 86 y 92 tienen valores de IC₅₀ Pi3K (gamma) respectivos de 0.033, 0.012, 0.373, 0.587, 0.362, 0.393, 0.431, 0.125, 0.753 y 0.030 μ M.

Con respecto a su inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa, los compuestos de fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a continuación denominados de forma alternativa como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que se median por la activación de las enzimas PI 3-quinasa, en particular condiciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vía aéreas, resultando, por ejemplo, en la reducción de daño de tejidos, inflamación de las vía aéreas, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vía aéreas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no-alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo con menos de 4 o 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancia y diagnosticados o diagnosticables como "niños con sibilancia", una categoría de pacientes establecida de principal interés médico y con frecuencia identificados ahora como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia, esta condición asmática particular se denomina como "síndrome de niño sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se pondrá de manifiesto por una menor frecuencia o severidad de ataque sintomático, por ejemplo de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, por una mejora en la función pulmonar o por una mejora en la hiperreactividad de las vía aéreas. Además se pondrá de manifiesto por una necesidad menor de otra terapia sintomática, i.e. una terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este se presente, por ejemplo terapia anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma en particular puede ser aparente en sujetos propensos a "morning dipping". "Morning dipping" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo entre las 4 a 6 de la mañana aproximadamente, i.e. en un momento normalmente distante de forma sustancial de cualquier terapia administrada previamente para asma sintomática.

Otras enfermedades y condiciones obstructivas o inflamatorias de las vía aéreas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen daño pulmonar agudo (ALI), síndrome de molestia respiratoria aguda/adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vía aéreas (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vía aéreas consecuentes con otra terapia con fármacos, en particular otra terapia por inhalación de fármacos. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitoidea. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen neumoniosis (una enfermedad pulmonar e inflamatoria, normalmente ocupacional, acompañada frecuentemente de obstrucción de las vía aéreas, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías aéreas (por ejemplo que implican infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia en tanto que afecte las vías aéreas y/o pulmones así como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías aéreas consecuentes o concomitantes con el síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación por parásitos (en particular metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergillosis broncopulmonar, poliarteritis nudosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílica y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías aéreas ocasionados por la reacción de fármacos.

Agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitíligo, angitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis ampollosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y condiciones de los ojos tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en donde están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen una componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, sprue idiopática, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

Otras enfermedades o condiciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen trombosis, hipertensión, isquemia cardíaca y pancreatitis, (Nature review Nov 2006 Vol 5), tratamiento de anemia incluyendo anemia hemolítica, anemia aplásica y anemia pura de células rojas (WO 2006/040318), shock séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto después del trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, daños por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por una elevada presión intraocular o secreción de humor acuoso ocular, tal como glaucoma.

Los agentes de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de insuficiencia cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva (aguda y crónica), disfunción ventricular izquierda incluyendo contractilidad cardíaca deteriorada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética y otros tipos de remodelación y disfunción cardíaca perjudicial.

Otras enfermedades o condiciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen shock séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto después del trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, daños por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por una elevada presión intraocular o secreción de humor acuoso ocular, tal como glaucoma.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos viscerales, enfermedad del intestino irritable, trastorno inflamatorio intestinal, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial e incontinencia urinaria incluyendo hiper-reflexia del detrusor de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

La eficacia de un agente de la invención a la hora de inhibir las condiciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías aéreas o de otras condiciones inflamatorias, por ejemplo como se describe por Szarka et al., J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención son también útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Se puede mezclar un agente de la invención con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o bien se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención como anteriormente se ha descrito con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, encontrándose dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacéutica en la misma o distinta composición farmacéutica. Dichos fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida o furoato de mometasona y los compuestos descritos en WO 0200679, WO 0288167, WO 0212266 y WO 02100879, antagonistas de LTB4 tales como aquellos descritos en US5451700, antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast, agonistas de receptores de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2-(3H)- benzotiazolona y sus sales farmacéuticamente aceptables (siendo el clorhidrato: Viozan® -AstraZeneca) y los inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene) y KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) así como los descritos en WO 98/18796 y WO 03/39544. Dichos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular sales de bromuro de ipatropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio pero también aquellos descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357 y WO 03/33495, y agonistas de adrenoceptores beta-2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, y compuestos (en forma libre o en forma de sal o solvato) de la fórmula I de PCT International patent publication No. WO 00/75114, cuyo documento se incorpora aquí solo con fines de referencia, preferiblemente los compuestos citados en los Ejemplos de la misma, especialmente 5-[(R)-2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticas co-terapéuticas antihistamínicas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, en particular, asma. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina o antagonistas LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amino (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en US6166037 (particularmente en las reivindicaciones 18 y 19), WO00/66558 (particularmente en la reivindicación 8) y WO00/66559 (particularmente en la reivindicación 9).

Los inhibidores Pi3 quinasa, por ejemplo los compuestos de la invención, se pueden combinar con un bloqueador del receptor de la angiotensina, por ejemplo valsartán (un bloqueador del receptor de la angiotensina) y lograr un mayor efecto terapéutico que la administración de valsartán solo. El régimen de combinación también reduce sorprendentemente la tasa de progresión de daño del órgano diana cardíaco, renal y cerebral. La combinación provoca efectos antihipertensivos mejorados (ya sea del tipo de hipertensión maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario de hipertensión) y la disminución de la presión del pulso. La combinación también es efectiva en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular o remodelación vascular perjudicial. Además se puede demostrar que la combinación es beneficiosa en el tratamiento y prevención de infarto del miocardio y sus secuelas, y es útil en el tratamiento de aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no-diabética), enfermedad vascular periférica, disfunción cognitiva, y accidente cerebrovascular. Adicionalmente, una mejora en la función endotelial con la terapia de combinación provee beneficio en enfermedades en las cuales la función endotelial normal se interrumpe tales como insuficiencia cardíaca, angina de pecho y diabetes. Adicionalmente, la combinación se puede utilizar para el tratamiento o prevención de hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, el manejo de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tales como Alzheimer), glaucoma y accidente cerebrovascular.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, por ejemplo en el trasplante, tales como rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de célula, tejido u órgano o función retardada del injerto, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras enfermedades inflamatorias opcionalmente con subyacentes reacciones aberrantes, por ejemplo enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, miocarditis o hepatitis, isquemia intestinal, choque traumático, cáncer, por ejemplo cáncer de mama, linfomas de célula T o leucemias de célula T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígeno), shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o infecciones virales, por ejemplo SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de células, tejido u órganos sólidos incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Los agentes de la invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo como adyuvante a, otros fármacos por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxitil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmuno-supresoras, por ejemplo ABT-281 o ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; un inhibidor de PKC, por ejemplo como se revela en WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de quinasa JAK3, por ejemplo N-bencil-3,4- dihidroxi-bencilideno-cianoacetamida α -ciano-(3,4-dihidroxi)-N-bencilcinnamamida (Tirfostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)- amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mono-citrato (también llamado CP-690,550), o un compuesto como se revela en WO 04/052359 o WO 05/066156; un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo del mismo, por ejemplo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil- 1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidina-3- carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos

5 inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ej. Denominada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de las moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos viscerales, enfermedad del intestino irritable, trastorno inflamatorio intestinal, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial e incontinencia urinaria incluyendo hiperreflexia del detrusor de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

10 Los agentes de la invención también se pueden utilizar en el tratamiento de la anemia, de acuerdo con WO2006/040318.

15 Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo intravenosa; por inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; por vía tópica en la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

20 La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador para este farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamínico como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. De esta manera, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas.

Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosoles u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

25 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más agentes tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga tales como lactosa. Cuando la
30 composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I, que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución del tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto, debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I, ya sea disuelto, o suspendido, en un
35 vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un agente tensoactivo.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se trata, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para la administración oral son del orden de 0.1 a 10 mg/kg.

40 Otro aspecto de la invención provee un compuesto de Formula I, como se define anteriormente en cualquier parte, para utilizar como un producto farmacéutico.

Incluso un aspecto adicional de la invención provee un compuesto de Formula I, como se define anteriormente en cualquier parte, para utilizar como un producto farmacéutico en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas, en particular, las condiciones inflamatorias o alérgicas discutidas anteriormente.

45 EJEMPLOS

Los compuestos apropiados de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula 1a como se establece en la Tabla 1. Los ejemplos de referencia están fuera del alcance de las reivindicaciones.

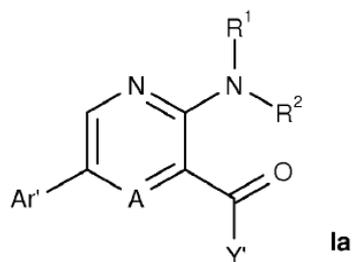
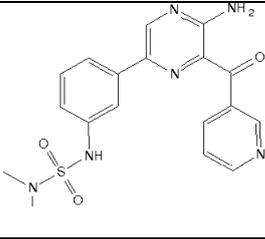
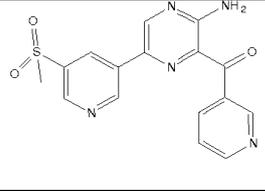
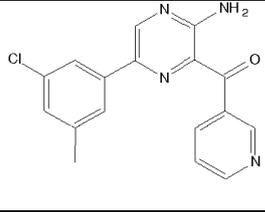
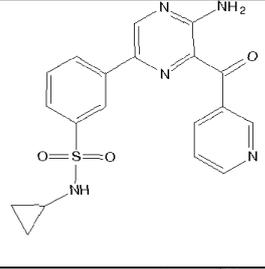
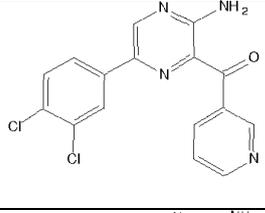
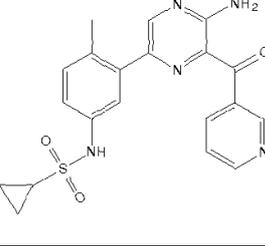
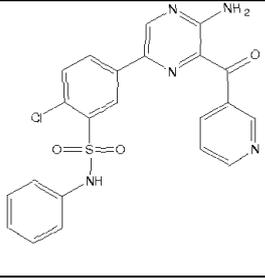


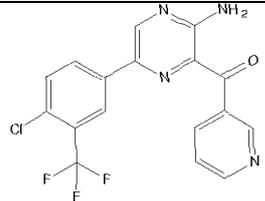
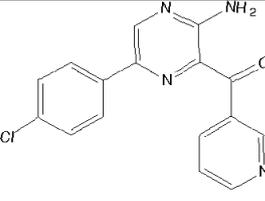
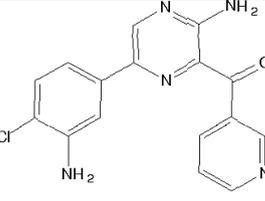
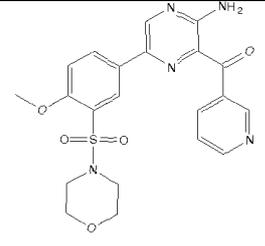
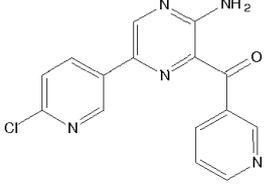
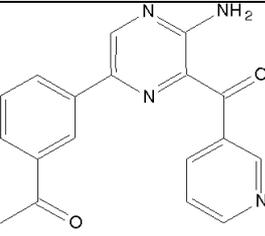
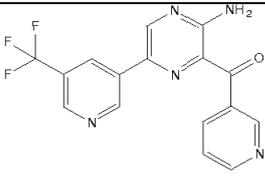
TABLA 1

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
Referencia 1		361
2		440
3		467
Referencia 4		355
5		410
Referencia 6		325

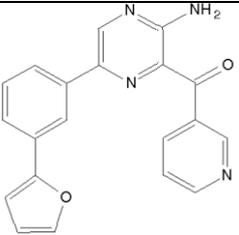
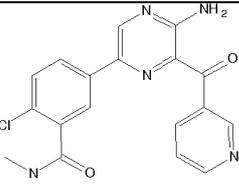
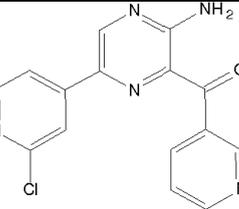
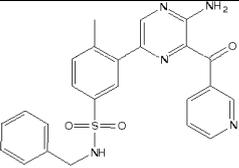
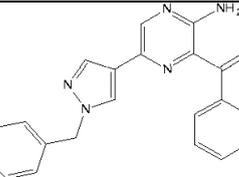
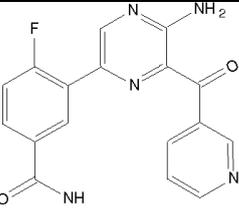
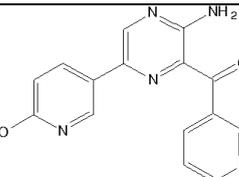
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
7		399
Referencia 8		356
Referencia 9		325
10		396
Referencia 11		345/347
12		410
13		466

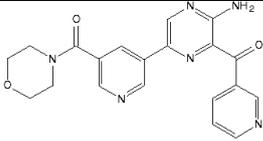
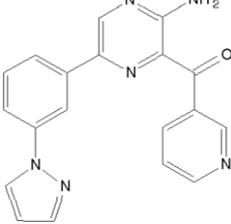
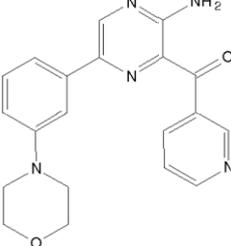
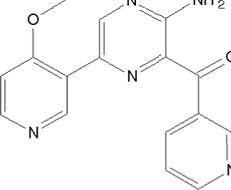
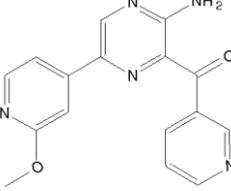
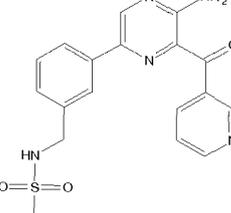
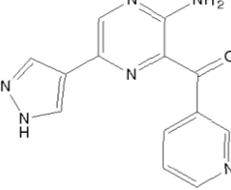
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
Referencia 14		379
Referencia 15		311
16		326
17		456
Referencia 18		312
Referencia 19		319
Referencia 20		346

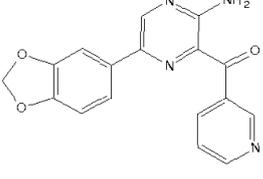
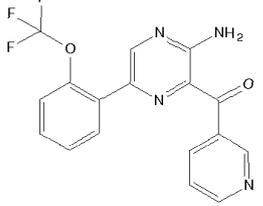
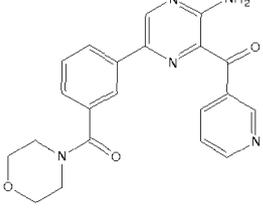
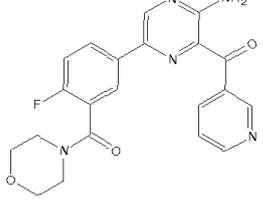
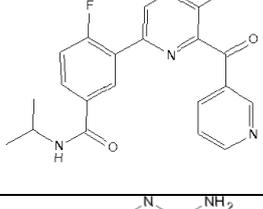
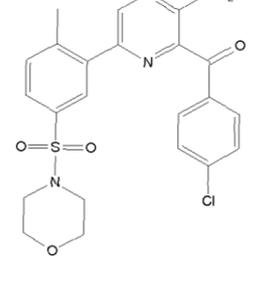
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
Referencia 21		343
Referencia 22		382
Referencia 23		312
24		460
Referencia 25		357
Referencia 26		352
Referencia 27		294

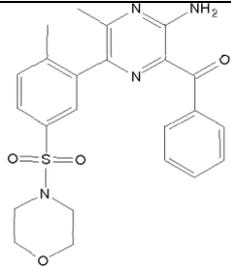
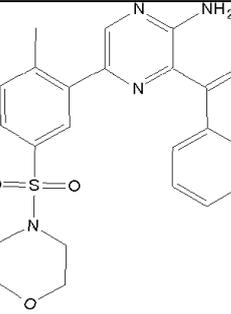
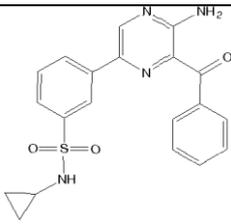
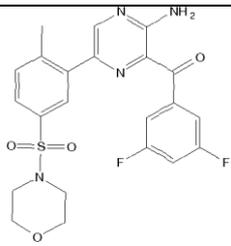
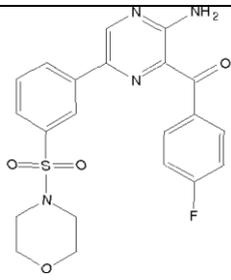
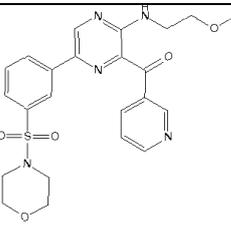
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
Referencia 28		no ion
Referencia 29		343
Referencia 30		362
Referencia 31		308
Referencia 32		308
Referencia 33		384/386
Referencia 34		267

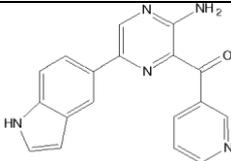
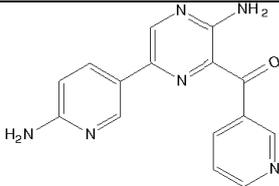
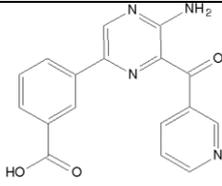
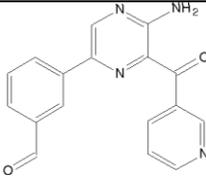
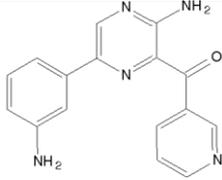
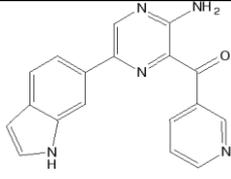
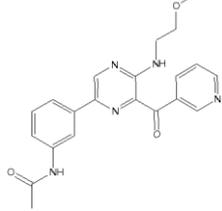
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
Referencia 35		321
Referencia 36		361
Referencia 37		390
Referencia 38		408
Referencia 39		380
40		473

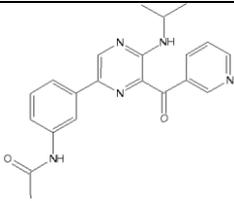
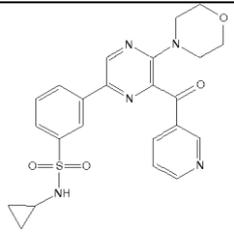
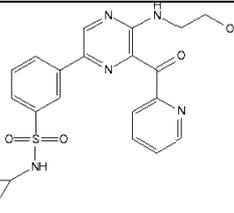
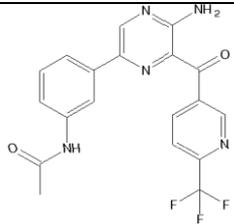
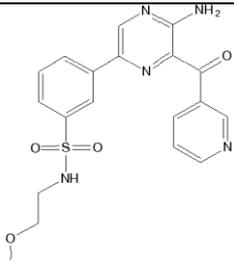
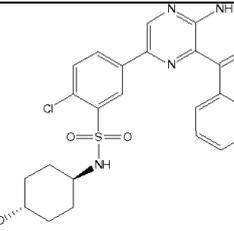
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
41		453
42		439
43		395
44		475
45		443
46		484

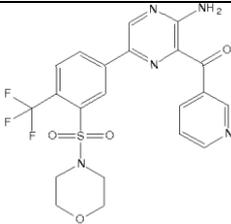
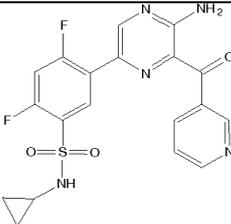
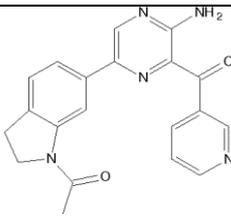
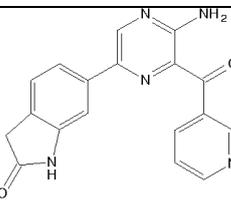
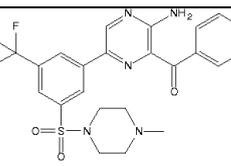
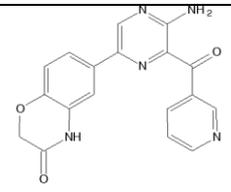
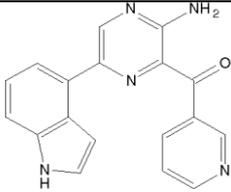
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
Referencia 47		316
Referencia 48		293
Referencia 49		321
Referencia 50		305
Referencia 51		292
Referencia 52		316
Referencia 53		392

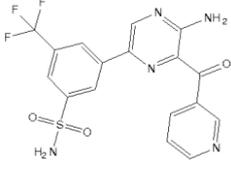
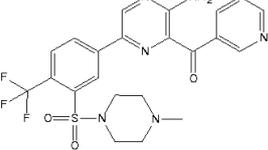
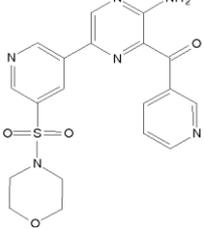
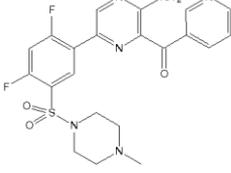
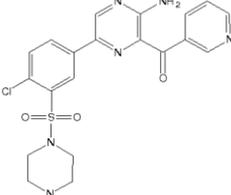
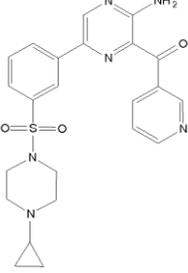
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
Referencia 54		376
55		MNa+ 488
56		MNa+ 476
Referencia 57		MNa+ 424
58		414
59		488

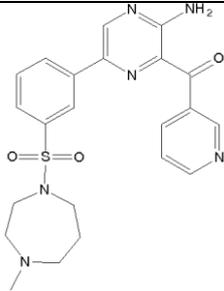
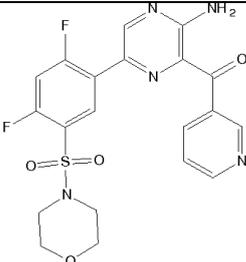
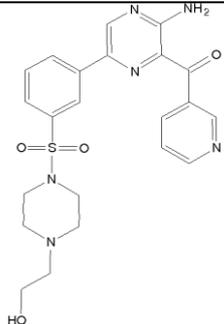
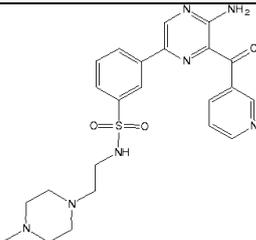
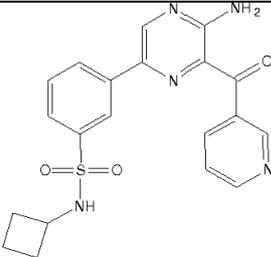
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
60		494
61		432
Referencia 62		360
Referencia 63		332
64		507
Referencia 65		348
Referencia 66		316

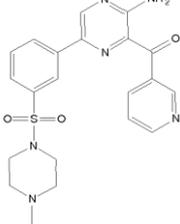
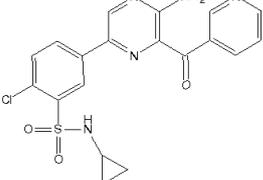
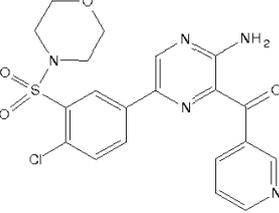
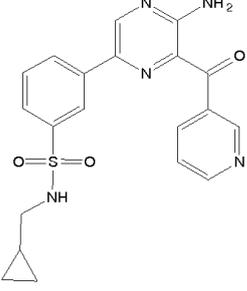
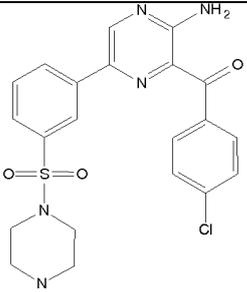
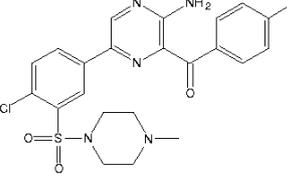
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
67		424
68		507
69		427
70		475
71		473
72		465

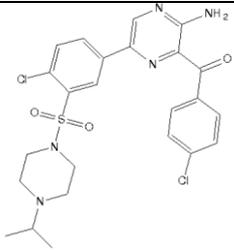
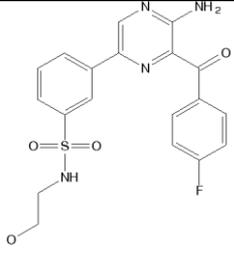
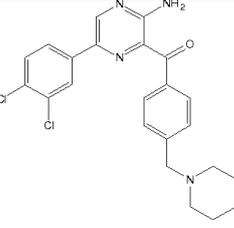
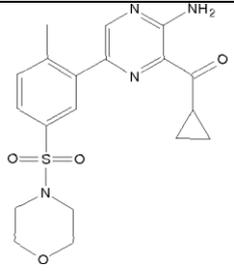
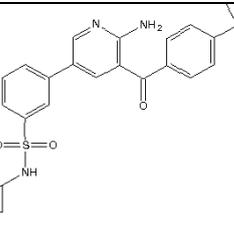
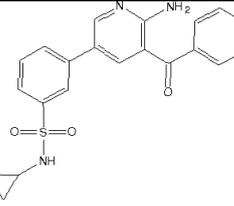
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
73		453
74		462
75		469
76		482
77		410

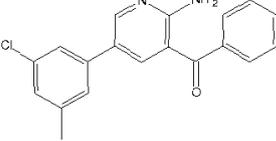
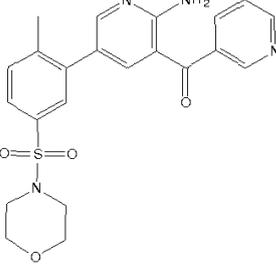
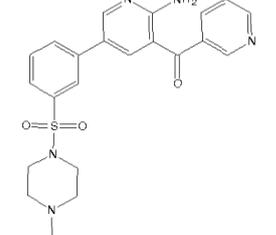
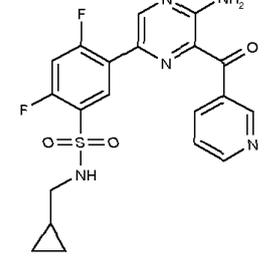
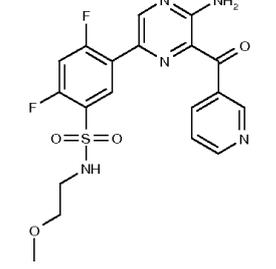
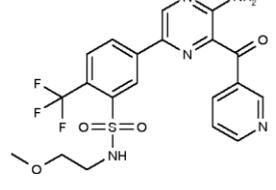
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
78		439
79		430
80		460
81		410
82		472/474
83		506

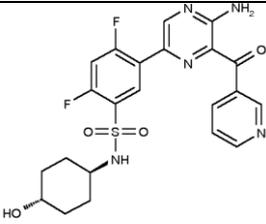
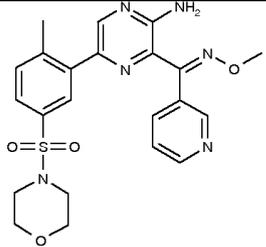
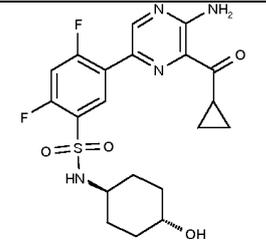
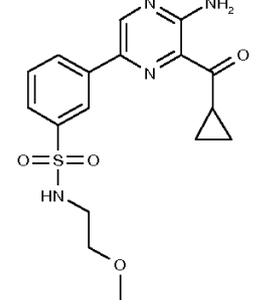
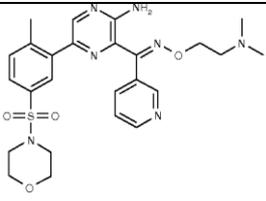
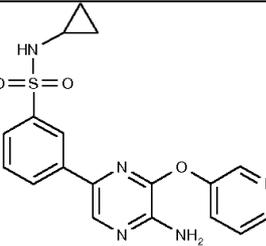
(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
84		534
85		431
Referencia 86		441/443
87		403
88		450
89		394

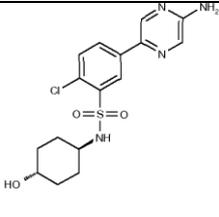
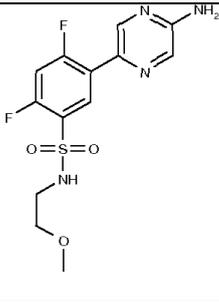
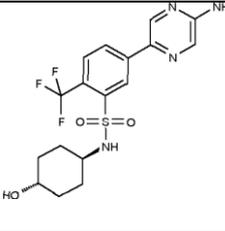
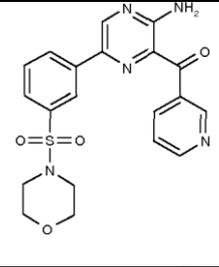
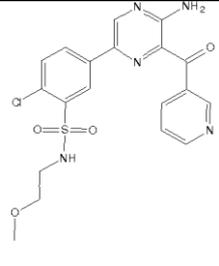
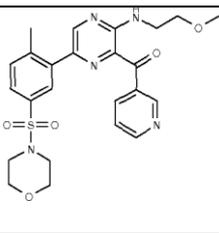
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
Referencia 90		323
91		439
92		438
93		446
94		450
95		482

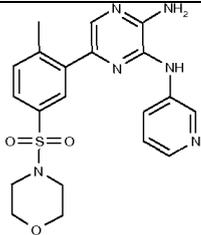
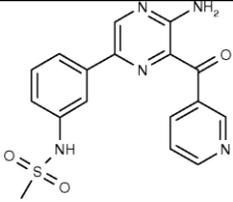
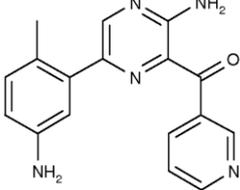
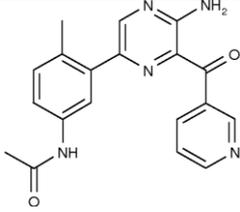
(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
96		490
97		469
98		453
99		448
100		526
101		382

(continuación)

Ej.	Estructura	$[M+H]^+$
102		383
103		345
104		458
105		426
106		448
107		498

(continuación)

Ej.	Estructura	[M+H] ⁺
108		427
Referencia 109		370
Referencia 110		306
Referencia 111		348

Condiciones Generales:

5 Los espectros de masa se realizan en sistemas LCMS utilizando ionización por electrospray. Estos son, o bien combinaciones Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. [M+H]⁺ y [M+Na]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

Los espectros de NMR se realizan en espectrómetros Bruker AVANCE 400 NMR de acceso abierto utilizando ICON-NMR. Los espectros se miden a 298K y se referencian utilizando el pico del solvente.

10 Los diversos materiales iniciales, intermedios, y compuestos de las modalidades preferidas se pueden aislar y purificar, cuando sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se indique de otra manera, todos los materiales iniciales se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin una purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos, mediante conocidos procedimientos de formación de sales.

15 Además se han utilizado diversos materiales y reactivos comerciales disponibles. Tales reactivos y materiales incluyen: Isolute™ (disponible de Biotage) y se pueden obtener fácilmente de los proveedores indicados.

Abreviaturas:

En la Sección Experimental, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

	DMF	dimetil-formamida
	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
5	DCM	diclorometano
	DME	dimetoxietano
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	MeOH	metanol
10	LCMS	espectroscopía de masas cromatografía líquida
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	TFA	ácido trifluoroacético
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
15	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
	MeCN	acetonitrilo
	EDC.HCl	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletildiamina
20	br	amplitud
	s	singulete
	m	multiplete
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
25	t	triplete

Haciendo referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de las modalidades preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo Referencia 1

30 [3-Amino-6-(6-amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridini-3-il-metanona

5 A una suspensión agitada de (3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Intermedio AA) (0.10 g, 0.37 mmol) y 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (Intermedio K) (0.115 g, 0.40 mmol) en Na₂CO₃ 2M (1 ml), se le adiciona DME (3 ml) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.027 g, 0.037 mmol). La suspensión de color rojo resultante se calienta a 120 °C, durante 15 horas. La mezcla de reacción cruda se purifica por medio de cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua-0.1% de TFA), para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (1H, d), 9.02 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 8.78 (1H, d), 8.36 (1H, dt), 8.20 (1H, d), 8.02 (2H, br s), 7.61 (1H, ddd), 6.76 (2H, br s). MS m/z 362.0 [M+2H]⁺

Ejemplos 2-39

Concretamente, los compuestos

10 {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej.2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (1H, m), 8.79 (1H, dd), 8.75 (1H, s), 8.30 (1H, dt), 8.18 (2H, s), 7.78 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.60 (1H, ddd), 3.70 (4H, t), 2.91 (4H, t), 2.51 (3H, s). MS m/z 440 [M+H]⁺

15 N-[5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (Ej. 3), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (1H, s), 9.05 (1H, d), 9.04 (1H, s), 8.82 (1H, dd), 8.79 (1H, d), 8.188 (2H, s), 8.181(1H, d.), 7.62-7.57 (4H, m), 7.51-7.47 (2H, m); MS m/z 467 [M+H]⁺

[3-Amino-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 4), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (1H, s), 9.13 (1H, m), 8.83 (1H, dd), 7.44 (1H, m), 8.41 (1H, m), 8.25 (1H, dt), 8.17 (2H, br s), 7.71 (1H, dt), 7.74 (1H, t), 7.66 (1H, dd). MS m/z 355 [M+H]⁺

20 {3-Amino-6-[3-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej.5), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.78 (1H, dd), 8.32 (1H, dt), 8.26 (1H, dt), 8.21 (1H, m), 8.14 (2H, s), 7.77 (1H, m), 7.71 (1H, t), 7.56 (1H, ddd), 3.11 (4H, t), 1.63 (4H, m). MS m/z 410 [M+H]⁺

[3-Amino-6-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 6), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (1H, d), 9.02 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.31 (1H, dt), 8.07 (2H, s), 7.92 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.60 (1H, ddd), 7.48 (1H, d), 2.36 (3H, s). MS m/z 325 [M+H]⁺

25 N'-[3-[5-amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-fenil]-N,N-dimetil- sulfamida (Ej. Referencia 7) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.78 (1H, dd), 8.36 (1H, dt), 8.05 (2H, s), 7.70 (1H, t), 7.61 (1H, m), 7.58 (1H, ddd), 7.38 (1H, t), 7.19 (1H, m), 2.64 (6H, s). MS m/z 399 [M+H]⁺

30 [3-Amino-6-(5-metanosulfonyl-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 8), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (1H, d), 9.22 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.71 (1H, t), 8.36 (1H, dt), 8.24 (2H, s), 7.59 (1H, dd), 3.35 (3H, s). MS m/z 356 [M+H]⁺

[3-Amino-6-(3-cloro-5-metil-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 9), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 8.49 (1H, s), 8.13 (1H, dt), 7.95 (2H, s), 7.45 (1H, ddd), 7.40 (1H, d), 7.29 (1H, m), 7.27 (1H, m), 2.18 (3H, s). MS m/z 325 [M+H]⁺

35 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida (Ej. 10), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (2H, s), 8.86 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (2H, s), 7.96 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.78 (1H, t), 7.64 (1H, dd), 2.19 (1H, m), 0.51 (2H, m), 0.44 (2H, m). MS m/z 396 [M+H]⁺

[3-Amino-6-(3,4-dicloro-fenil)pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 11), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (2H, m), 8.07 (1H, dd), 8.29 (1H, dt), 8.13 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.59 (1H, ddd). MS m/z 345/347 [M+H]⁺

40 {3-[5-amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico (Ej. 12), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (1H, d), 8.77 (1H, dd), 8.59 (1H, s), 8.31 (1H, dt), 8.09 (2H, s), 7.58 (1H, ddd), 7.37 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 2.60 (1H, m), 2.29 (3H, s), 0.95 (4H, m). MS m/z 410 [M+H]⁺

45 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida (Ej. Referencia 13), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (1H, s), 9.11 (1H, d), 9.10 (1H, s), 8.73 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.42 (1H, dt), 8.23 (2H, br s), 8.21 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.22 (2H, t), 7.17 (2H, d), 7.01 (1H, t) (; MS m/z 466 [M+H]⁺

- [3-Amino-6-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 14), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.16 (1H, s), 9.10 (1H, br s), 8.83 (1H, d), 8.37 (1H, dt), 8.30 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.18 (2H, br s), 7.83 (1H, d), 7.64 (1H, dd); MS m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 5 [3-Amino-6-(3-cloro-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 15), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, d), 9.08 (1H, s), 8.84 (1H, dd), 8.35 (1H, dt), 8.13 (2H, br s), 7.99-7.95 (2H, m), 7.66 (1H, ddd), 7.59-7.55 (2H, m); MS m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(3-amino-4-cloro-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 16), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.78 (1H, dd), 8.33 (1H, dt), 8.01 (2H, br s), 7.62 (1H, ddd), 7.28-7.25 (3H, m), 7.08 (1H, d), 5.42 (2H br s; MS m/z 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10 {3-Amino-6-[4-metoxi-3-morfolina-4-sulfonil]-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 17), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.06 (1H, d), 9.02 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.37 (1H, dt), 8.23 (1H, d), 8.21 (2H, dd), 8.06 (2H, br s), 7.58 (1H, ddd), 7.38 (1H, d), 7.07 (N14-H t), 3.90 (3H, s), 3.59 (4H, t), 3.06 (4H, t); MS m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(6-cloro-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 18), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, d), 9.10 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.82 (1H, dd), 8.38 (1H, dt), 8.29 (1H, dd), 8.17 (2H, br s), 7.67 (1H, ddd), 7.63 (1H, d); MS m/z 312/314 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 15 1-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-fenil]-etanona (Ej. Referencia 19), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (1H, s), 9.12 (1H, m), 8.79 (1H, dd), 8.48 (1H, t), 8.35 (1H, dt), 8.18 (1H, dt), 8.11 (2H, s), 7.93 (1H, dt), 7.60 (2H, m), 2.61 (3H, s). MS m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-amino-6-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 20), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (1H, d), 9.22 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.95 (1H, d), 8.80 (1H, dd), 8.58 (1H, t), 8.33 (1H, dt), 8.22 (2H, br s), 7.60 (1H, dd); MS m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 20 [3-Amino-6-(3-furan-2-il-fenil-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 21), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, d), 9.11 (1H, s), 8.28 (1H, dd), 8.36 (1H, dt), 8.25 (1H, t), 8.09 (2H, s), 7.85 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.94 (1H, ddd), 7.51 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.65 (1H, dd); MS m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(3-furan-2-il-fenil-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 21), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, d), 9.11 (1H, s), 8.28 (1H, dd), 8.36 (1H, dt), 8.25 (1H, t), 8.09 (2H, s), 7.85 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.94 (1H, ddd), 7.51 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.65 (1H, dd); MS m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 25 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazina-2-il]-2-cloro-N, N-dimetil-benzamida (Ej. Referencia 22), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (2H, m), 8.78 (1H, dd), 8.29 (1H, dt), 8.10 (2H, s), 7.92 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.59 (1H, m), 7.57 (1H, ddd), 3.03 (3H, s), 2.80 (3H, s). MS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(2-cloro-piridin-4-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 23), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (1H, s), 9.11 (1H, d), 8.82 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.35 (1H, dt), 8.31 (2H, s), 7.95 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.66 (1H, ddd). MS m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 30 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-bencil-4-metil-bencenosulfonamida (Ej. 24), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 8.46 (1H, s), 8.23 (1H, dt), 8.03 (2H, s), 7.81 (1H, d), 7.72 (1H, br), 7.44 - 7.39 (3H, m), 7.19 (3H, m), 7.08 (2H, m), 3.78 (2H, s), 2.40 (3H, s). MS m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 25), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (1H, dd), 8.76 (1H, dd), 8.74 (1H, s), 8.31 (1H, dt), 8.22 (1H, s), 7.90 (2H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, ddd), 7.37-7.24 (5H, m), 5.37 (2H, s); MS m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 35 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-fluoro-N-metil-benzamida (Ej. Referencia 26), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 8.79 (2H, d), 8.47 (1H, m), 8.39 (1H, m), 8.21 (1H, dd), 8.14 (2H, s), 7.87 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 2.79 (3H, d). MS m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3-Amino-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 27), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (1H, br), 9.13 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.42 (1H, dt), 7.99 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 6.43 (1H, d). MS m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 40 {3-Amino-6-[5-morfolina-4-carbonil]-piridin-3-il]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 28), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (1H, d), 9.13 (1H, s), 9.12 (1H, m), 8.79 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.30 (1H, dt), 8.26 (1H, t), 8.17 (2H, s), 7.60 (1H, dd), 3.71 - 3.45 (6H, br d), 3.35 (2H, br). MS m/z no-ion $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 45

- [3-Amino-6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 29), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14-9.13 (2H, m), 8.80 (1H, dd), 8.55 (1H, d), 8.37 (1H, t), 8.37 (2H, dt), 8.11 (2H, s), 7.86-7.82 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 6.60 (1H, dd); MS m/z 343[M+H] $^+$
- 5 [3-Amino-6-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 30), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (1H, d), 9.03 (1H, s), 8.80 (1H, dd), 8.36 (1H, dt), 8.04 (2H, s), 7.63 (1H, dd), 7.47 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.98 (1H, dd), 3.77 (4H, t), 3.13 (4H, t); MS m/z 362 [M+H] $^+$
- [3-Amino-6-(4-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 31), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (1H, d), 8.87 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 8.71 (2H, s), 8.69 (1H, d), 8.32 (1H, dt), 8.18 (2H, br s), 7.58 (2H, m), 4.12 (3H, s). MS m/z 308 [M+H] $^+$
- 10 [3-Amino-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 32), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (2H, s), 8.83 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.23 (3H, m), 7.66 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 3.88 (3H, s). MS m/z 308 [M+H] $^+$
- 15 N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-bencil}-metanosulfonamida (Ej. 33), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.43 (1H, m), 8.14 (2H, s), 7.98 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.44 (1H, t), 4.28 (2H, s), 2.94 (3H, s). MS m/z 384/386 [M+H] $^+$
- [3-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 34), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (1H, s), 8.79 (2H, m), 8.42 (1H, d), 8.03 (2H, s), 7.93 (2H, s), 7.68 (1H, dd), 5.50 - 4.50 (1H, v br). MS m/z 267 [M+H] $^+$
- 20 (3-Amino-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 35), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (1H, d), 8.96 (1H, s), 8.77 (1H, dd), 8.28 (1H, dt), 7.99 (2H, s), 7.59 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.05 (2H, s). MS m/z 321 [M+H] $^+$
- [3-Amino-6-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 36), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (1H, d), 8.79 (1H, dd), 8.72 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.17 (2H, s), 7.80 (1H, dd), 7.63 - 7.53 (4H, m). MS m/z 361 [M+H] $^+$
- 25 {3-Amino-6-[3-morfolina-4-carbonil]-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 37), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (1H, d), 9.07 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.30 (1H, dt), 8.08 (2H, bs), 8.00 (1H, bd), 7.91 (1H, bs), 7.60 (1H, ddd), 7.53 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.70-3.44 (4H, br hump); MS m/z 390 [M+H] $^+$
- 30 {3-Amino-6-[4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 38), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (1H, d), 9.05 (1H, s), 8.78 (1H, dd), 8.28 (1H, dt), 8.07 (2H, s), 8.01 - 7.97 (1H, m), 7.93 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 7.41 (1H, t), 3.50 (4H, t), 3.25 (4H, t). MS m/z 408 [M+H] $^+$
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-fluoro-N-isopropil-benzamida (Ej. Referencia 39), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (1H, s), 8.81-8.78 (2H, m), 8.43 (1H, d), 8.25 (2H, dd), 8.15 (1H, bs), 7.88 (1H, bs), 7.60 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, t), 7.10 (N14-H, t), 4.13-4.04 (1H, br m), 1.18(6H, d); MS m/z 380 [M+H] $^+$
- 35 se preparan mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (Intermedio K) con el apropiado ácido borónico o éster borónico. Los compuestos se recuperan a partir de mezclas de reacción y se purifican utilizando técnicas convencionales tales como cromatografía instantánea, filtración, recristalización y trituración.
- Ejemplos 40-46**
- Concretamente, los compuestos
- 40 {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona (Ej. 40), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.90 (2H, d), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.54 (2H, d), 3.61 (4H, t), 2.83 (4H, t), 2.44 (3H, s). MS m/z 473 [M+H] $^+$
- 45 {3-Amino-5-metil-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-fenil-metanona (Ej. 41), ^1H NMR (DMSO-6) δ 7.94 (2H, br s), 7.90-7.88 (2H, m), 7.75-7.72 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.63-7.58 (2H, m), 7.51-7.47 (2H, m), 3.70 (4H, t), 2.93 (4H, t), 2.31 (3H, s), 2.29 (3H, s); MS m/z 453 [M+H] $^+$

{3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-fenil-metanona (Ej. 42), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (1H, s), 7.95 (2H, s), 7.86 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.60 - 7.55 (2H, m), 7.47 (2H, m), 3.59 (4H, t), 2.82 (4H, t), 2.44 (3H, s). MS m/z 439 [M+H]⁺

5 3-(5-Amino-6-benzoil-pirazin-2-il)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida (Ej. 43), ^1H NMR (DMSO-6) δ 9.03 (1H, s), 8.36 (1H, t), 8.23 (1H, t), 8.01-7.97 (4H, m), 7.88 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.71-7.62 (2H, m), 7.54 (2H, t), 2.12-2.07 (1H, m), 0.44-0.34 (4H, m); MS m/z 395 [M+H]⁺

{3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-(3,5-difluorofenil)-metanona (Ej. 44), ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.66 (1H, s), 8.05 (2H, s), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.59 - 7.47 (4H, m), 3.61 (4H, t), 2.83 (4H, t), 2.43 (3H, s). MS m/z 475 [M+H]⁺

10 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-fulxonil)-[fenil]-pirazin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (Ej. 45), ^1H NMR (DMSOd6) δ 9.09 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.07-8.04 (4H, m), 7.77-7.70 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 3.63(4H, t), 2.86 (4H, t); MS m/z 443 [M+H]⁺

15 {3-(2-metoxi-etilamino)-6-[3-morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 46), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (1H, s), 9.10 (1H, m), 8.79 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.48 (1H, d), 3.83 (2H, m), 3.68 (4H, m), 3.62 (2H, t), 3.39 (3H, s), 2.94 (4H, m). MS m/z 484 [M+H]⁺

se preparan, mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, reemplazando la 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (Intermedio K) con el apropiado ácido borónico o éster borónico y la (3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Intermedio AA) con el apropiado bromuro de pirazina. Los bromuros de pirazina se preparan según lo descrito en la sección "Preparación de compuestos intermedios".

20 Ejemplo Referencia 47

25 [3-Amino-6-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona Bis(benzonitrilo)paladio(II)cloruro (5.2 mg, 0.013 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (6.7 mg, 0.015 mmol) en tolueno (0.6 ml) se agitan, durante 20 minutos. Se adicionan (3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Intermedio AA) (0.075 g, 0.27 mmol), ácido 5-indoil borónico (0.056 g, 0.35 mmol), etanol (0.36 ml) y Na₂CO₃ 1M (0.65 ml) y la reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 140 °C, durante 20 minutos. La mezcla se diluye con EtOAc y NaHCO₃ sat. ac.. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), y purifican por medio de HPLC preparativa (0-100% de MeCN en agua-0.1% de TFA) para producir el compuesto base como un sólido de color naranja. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.86 (1H, dd), 8.39-8.41 (1H, dt), 8.19 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.65-7.73 (2H, m), 7.5 (1H, d), 7.44 (1H, t), 6.53 (1H, s). MS m/z 316 [M+H]⁺

30 Ejemplos 48-52

Concretamente, los compuestos

[3-Amino-6-(6-amino-piridin-3-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 48), ^1H NMR (400 MHz, DMSOd6) δ 9.06 (1H, dd), 8.87 (1H, s), 8.73-8.74 (1H, dd), 8.465 (1H, d), 8.24-8.27 (1H, dt), 7.90 (2H, s), 7.80-7.83 (1H, dd), 7.54-7.57 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.18 (2H, s); MS m/z 293 [M+H]⁺

35 Ácido 3-[5-amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-benzoico (Ej. Referencia 49), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (1H, d), 9.05 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.3-8.32 (1H, td), 8.11-8.14 (1H, d), 8.07 (2H, s), 7.89-7.91 (1H, d), 7.54-7.58 (2H, m), 7.89-7.91 (1H, d); MS m/z 321 [M+H]⁺

40 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-benzaldehido (Ej. Referencia 50), ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (1H, s), 9.33 (1H, d), 8.86 (1H, s), 8.81-8.82 (1H, d), 8.36-8.39 (2H, m), 8.15-8.17 (1H, d), 7.89-7.90 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.48-7.51 (1H, dd); MS m/z 305 [M+H]⁺

[3-Amino-6-(3-amino-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 51), ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9.05-9.06 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.74-8.75 (1H, dd), 8.29-8.31 (1H, dt), 7.96 (2H, s), 7.56-7.59 (1H, m), 7.01-7.08 (3H, m), 5.54-5.56 (1H, d), 5.13 (2H, s); MS m/z 292 [M+H]⁺

45 [3-Amino-6-(1H-indol-6-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 52), ^1H NMR (DMSO-6) δ 11.25 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.81 (1H, dd), 8.35-8.33 (1H, m), 7.95 (2H, br s), 7.90 (1H, s), 7.63-7.60 (3H, m), 7.39 (1H, t), 6.44 (1H, s); MS m/z 316 [M+H]⁺

se preparan de manera análoga al Ejemplo 47, reemplazando el ácido 5-indoil borónico con el apropiado ácido borónico. Los compuestos se recuperan a partir de las mezclas de reacción y se purifican utilizando técnicas convencionales.

Ejemplo Referencia 53

5 N-{3-[5-(2-Metoxi-etilamino)-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]fenil}-acetamida acetato de Paladio(II) (2.83 mg, 0.006 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (5.42 mg, 0.0095 mmol) se disuelven en DMF (2 ml) y la mezcla se agita a 50 °C, durante 10 min. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adicionan ácido 3-acetamidobenceno borónico (25.5 mg, 0.14 mmol), [6-bromo-3-(2-metoxi-etilamino)pirazin-2-il]piridin-2 il-metanona (Intermedio AC) (40 mg, 0.12 mmol) en DMF (1.5 ml) y trietilamina (24.9 ml, 0.18 mmol). Después de la agitación, durante 17 horas a 80 °C se elimina el solvente *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 proporciona el compuesto base. ¹H NMR (DMSO-6) δ 10.0 (1H, s) 9.4 (1H, d), 8.9 (1H, t), 8.77-8.73 (1H, m), 8.4 (1H, dt), 8.1 (1H, s), 7.61-7.59 (1H, m), 7.54 (2H, t), 3.8-3.72 (2H, m), 3.62-3.56 (2H, m) 3.31 (3H, s) 2.02 (3H, s); MS m/z 376 [M+H]⁺

Ejemplos 54-57

15 Concretamente, los compuestos

N-{3-[5-Isopropilamino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]fenil}acetamida (Ej. Referencia 54), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.93(1H, s), 8.77 - 8.74 (2H, m), 8.40 (1H, dt), 8.10 (1H, s), 7.59 (1H, dd), 7.54 (2H, m), 7.34 (1H, t), 4.42 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.31 (6H, d). MS m/z 376 [M+H]⁺

20 N-Ciclopropil-3-[5-morfolin-4-il-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il] bencenosulfonamida (Ej. Referencia 55), ¹H NMR (DMSO-6) δ 9.18 (1H, d) 8.97 (1H, s), 8.84 (1H, dd), 8.41 (1H, dt), 8.24 (1H, t), 8.17 (1H, dt), 7.88 (1H, d), 7.77-7.74 (1H, m), 7.67 (1H, t), 7.61 (1H, dd) 3.62 (4H, t) 3.46 (4H, t) 2.08 (1H, m) 0.39-0.30 (4H, m); MS m/z 488 [M+Na]⁺

25 N-Ciclopropil-3-[5-(2-metoxi-etilamino)-6-(piridina-2-carbonil)-pirazin-2-il] bencenosulfonamida (Ej. Referencia 56), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (1H, s), 8.77 (1H, t), 8.68 (1H, t), 8.20 (1H, t), 8.11 (1H, d), 7.96 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.58 (1H, ddd), 7.50 (1H,m), 3.77 (2H, q), 3.58 (2H, t), 3.32 (3H, s), 2.04 (1H, m), 0.40 - 0.29 (4H, m). MS m/z 476 [M+Na]⁺

N-{3-[5-Amino-6-(trifluorometilpiridina-3-carbonil)pirazin-2-il]fenil} acetamida (Ej. Referencia 57), ¹H NMR (DMSO-6) δ 9.97 (1H, s) 9.16 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.11-8.08 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.35 (1H, t), 2.03 (3H, s); MS m/z 424 [M+Na]⁺

30 se preparan de manera análoga al Ej. 53, sustituyendo el ácido 3-acetamidobenceno borónico (25.5 mg, 0.14 mmol) y la [6-bromo-3-(2-metoxi-etilamino)pirazin-2-il]piridin-2il-metanona (Intermedio AC) con el apropiado ácido borónico y bromuro de pirazina. Los bromuros de pirazina se preparan como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios".

Ejemplo 58

3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

35 Una suspensión de (3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Intermedio AA) (0.05 g, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.05 g, 0.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.015 g, 0.018 mmol) y acetato de potasio (0.03 g, 0.27 mmol) en DME (4 ml) se calienta a reflujo, durante 4 horas. Se adicionan Pd(dppf)Cl₂.DCM (7 mg, 0.009 mmol), 3-Bromo-N-(2-metoxietil)- bencenosulfonamida (Intermedio DD) (0.05 g, 0.18 mmol), Na₂CO₃ 2M (1 ml) y DME (3 ml) a la suspensión, que se calienta a reflujo, durante una hora adicional. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se filtra a través de una almohadilla pequeña de Celite® (material de filtración). El solvente se elimina *in vacuo*, y el residuo se purifica por medio de cromatografía de columna instantánea (SiO₂, iso-hexano/EtOAc) para proveer el compuesto base como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (2H, m), 8.86 (1H, dd), 8.43 (1H, dt), 8.37 (1H, m), 8.23 (3H, m), 7.85 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.66 (1H, ddd), 3.38 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.01 (2H, m). MS m/z 414.01 [M+H]⁺

Ejemplos 59-81

Concretamente, los compuestos

5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-benceno sulfonamida (Ej. 59), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.80 (1H, dd), 8.49 (1H, d), 8.38 (1H, dt), 8.15-8.13 (3H, m), 7.84

ES 2 455 721 T3

- (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 4.45 (1H, bs), 3.27-3.22 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 1.69 (2H, d), 1.59 (2H, d), 1.28-1.20 (2H, m), 1.07-0.99 (2H,m); MS m/z 488 [M+H]⁺
- 5 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-4-trifluorometil-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 60), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (1H, s), 9.07 (1H, dd), 8.79 (1H, dd), 8.46(1H,m), 8.39 (1H, d), 8.31 (1H, dt), 8.26 (2H, s), 8.12 (1H, d), 7.59 (1H, ddd), 3.59 (4H, t), 3.03 (4H, t); MS m/z 494 [M+H]⁺
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il-N-ciclopropil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (Ej. 61), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (1H, d), 8.78 (1H, d), 8.75 (1H, dd), 8.34 (1H, dt), 8.28 (1H, d), 8.20 (1H, m), 8.18 (2H, s), 7.73 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 2.19 (1H, m), 0.43 (2H, m), 0.38 (2H, m). MS m/z 432 [M+H]⁺
- 10 1-(6-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (Ej. Referencia 62), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.87 (1H, dd), 8.69 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.12 (2H, s), 7.71 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.20 (N14-H, t), 4.21 (2H, t), 3.24 (2H, t), 2.26 (3H, s); MS m/z 360 [M+H]⁺
- 6-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (Ej. Referencia 63), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (H, s), 9.08 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.35 (1H, dt), 8.02 (2H, s), 7.63 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.28 (2H, d), 3.50 (2H, s); MS m/z 332 [M+H]⁺
- 15 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 64), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (1H, s), 9.09 (1H, dd), 8.80 (1H, dd), 8.65 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.32 (1H, dt), 8.26 (2H, s), 7.90 (1H, s), 7.57 (1H, ddd), 2.93 (4H, bs), 2.37 (4H, bs), 2.15 (3H,bs); MS m/z 507 [M+H]⁺
- 6-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ej. Referencia 65), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.78 (1H,dd), 8.33 (1H, dt), 7.99 (2H, s), 7.62 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.60 (2H, s); MS m/z 348 [M+H]⁺
- 20 {3-Amino-6-(1H-indol-4-il)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 66), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (1H, s), 9.15 (1H, br s), 8.97 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 8.37 (1H, d), 8.01 (2H, s), 7.60 (1H, br s), 7.48 (2H, dd), 7.29 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.11 (N14-H, t), 6.56 (1H, s); MS m/z 316 [M+H]⁺
- 25 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-5-trifluorometil-bencenosulfonamida (Ej. 67), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.81 (1H, dd), 8.62 (1H, s), 8.47(1H, s), 8.37 (1H, dt), 8.23 (2H, s), 8.10 (1H, s), 7.59 (2H, s), 7.58 (1H, ddd); MS m/z 424 [M+H]⁺
- {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-4-trifluorometil-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 68), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 (1H, s), 9.11 (1H, d), 8.81 (1H, dd), 8.46 (2H, m), 8.33 (1H, dt), 8.30 (2H, s), 8.16 (1H, d), 7.61 (1H, ddd), 3.78 (2H, bs), 3.17 (6H, bs), 2.79 (3H, bs); MS m/z 507[M+H]⁺
- 30 {3-Amino-6-[5-morfolina-4-sulfonil]-piridin-3-il]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 69), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (1H, d), 9.23 (1H, s), 9.13 (1H, d), 8.86 (2H, d), 8.86 (1H, dd), 8.42 (1H, t), 8.37 (1H, dt), 8.26 (2H, bs), 7.64 (1H, dd), 3.66 (2H, t), 2.95 (2H, t); MS m/z 427[M+H]⁺
- {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 70), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (1H, dd), 8.81 (1H, d), 8.78 (1H ,dd,) 8.33 (1H, dt), 8.23 (2H, s), 8.15 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.58 (1H, ddd), 3.78 (1H, bs), 3.47 (2H, bs), 3.21 (2H, bs), 2.83 (4H, bs); MS m/z 475 [M+H]⁺
- 35 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. 71), ¹H NMR (400 MHz, CDCl3-d1) δ 9.27 (1H, dd), 8.82 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.40 (1H, dt), 7.99 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 3.35 (4H, br s), 2.48 (4H, br s), 2.31 (3H, s); MS m/z 473 [M+H]⁺
- 40 {3-Amino-6-[3-(4-ciclopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona (Ej. Referencia 72), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (1H, s), 9.09 (1H, d), 8.79 (1H, dd), 8.31 (2H, m), 8.16 (2H, s), 8.12 (1H, s), 7.73 (1H, t), 7.69 (1H, m), 7.56 (1H, dd), 2.81 (4H, br), 2.58 (4H, m), 1.63 (1H, m), (0.38 2H, m), 0.19 (2H, m). MS m/z 465 [M+H]⁺
- 45 {3-Amino-6-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]piridina-3-il-metanona (Ej. 73), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (1H, s), 9.09 (1H, d), (8.78 (1H, dd), (8.31, dt), 8.25 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.15 (2H, s), 7.76 (1H, m), 7.69 (1H, t), 7.56 (1H, ddd), 3.35 (2H, m), 3.25 (2H, t), 2.57 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.74 (2H, m). MS m/z 453 [M+H]⁺

- {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. 74), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (1H, dd), 8.80 (1H, d), 8.76 (1H, dd), 8.31 (1H, dt), 8.20 (2H, s), 8.10 (1H, t), 7.79 (1H, t), 7.55 (1H, ddd), 3.65 (4H, t), 2.98 (4H, t); MS m/z 462 [M+H]⁺
- 5 (3-Amino-6-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-sulfonyl]-fenil}-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (Ej. 75), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.86 (1H, dd), 8.38 (2H, m), 8.23 (3H, m), 7.89 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, dd), 4.42 (1H, s), 3.49 (2H, m), 2.93 (4H, br), 2.57 (4H, br), 2.43 (2H, br). MS m/z 469 [M+H]⁺
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida (Ej. 76), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (2H, s), 8.78 (1H, dd), 8.35 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.15 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, m), 2.86 (2H, m), 2.27 (10H, m), 2.06 (s, 3H). MS m/z 482 [M+H]⁺
- 10 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclobutil-bencenosulfonamida (Ej. Referencia 77), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (1H, d), 9.12 (1H, s), 8.87 (1H, dd), 8.41 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.19 (2H, s), 7.98 (2H, d), 7.81 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.65 (1H, ddd), 3.70 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.73 (2H, m). MS m/z 410. [M+H]⁺
- 15 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. 78), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (1H, s), 9.15 (1H, dd), 8.84 (1H, dd), 8.37 (2H, m), 8.21 (3H, m), 7.79 (1H, dd), 7.76 (1H, dt), 7.62 (1H, ddd), 2.93 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.19 (3H, s). MS m/z 439 [M+H]⁺
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida (Ej. Referencia 79), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.79 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.37 (1H, dt), 8.22 (1H, d), 8.19-8.16 (3H, m), 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 2.20-2.15 (1H, m), 0.45-0.38 (4H, m); MS m/z 430[M+H]⁺
- 20 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. 80), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (1H, s), 9.06 (1H, d), 8.78 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.34 (1H, dt), 8.25 (1H, dd), 8.18 (2H, s), 7.82 (1H, d), 7.57 (1H, ddd), 3.61 (4H, t), 3.13 (4H, t); MS m/z 460 [M+H]⁺
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (Ej. 81), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (2H, m), 8.73 (1H, m), 8.29 (1H, dt), 8.22 (1H, m), 8.09 (3H, m), 7.71 (1H, dt), 7.62 (1H, m), 7.51 (1H, ddd), 2.60 (2H, t), 0.72 (1H, m), 0.26 (2H, m), 0.01 (2H, m). MS m/z 410 [M+H]⁺
- 25 se preparan, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 58, reemplazando la 3-Bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Intermedio DD) con el apropiado compuesto halo. Estos son ya sea comercialmente disponibles o sintetizados, como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios".

Ejemplos 82-85

Concretamente, los compuestos

- 30 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona (Ej. 82), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09(1H, s) 8.31(1H, dt) 8.15-8.14(1H, m) 8.07(2H, s) 7.98-7.95(2H, m,) 7.76-7.68(2H, m) 7.60-7.57(2H, m) 2.85(4H, bs) 2.35(4H, t) 2.13(3H, s); MS m/z 472, 474 [M+H]⁺
- 35 {3-amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona (Ej. 83), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.12 (2H, s), 8.02 (2H, d), 7.85 (1H, d), 7.61 (2H, d), 3.86 (2H, bs), 3.47 (2H, bs), 3.08 (4H, bs), 2.83 (3H, s); MS m/z 506 [M+H]⁺
- {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-isopropil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona (Ej. Referencia 84), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 7.99 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.59 (2H, d), 3.10 (4H, bs), 2.69-2.64 (1H, m), 2.45 (4H, t), 0.93 (6H, d);MS m/z 534 [M+H]⁺
- 40 3-[5-Amino-6-(4-fluoro-benzoil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Ej. 85), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (1H, s), 8.33 (1H, t), 8.20 (1H, dt), 8.11-806 (2H, m), 8.02 (2H, s), 7.78 (1H, dt), 7.73 (1H, bs), 7.68 (2H, t), 7.39-7.33 (2H, m), 3.30 (2H, t), 3.15 (3H, s), 2.92 (2H, t); MS m/z 431 [M+H]⁺

se preparan de manera análoga al Ejemplo 58, utilizando los apropiados intermedios bromuro de arilo y bromuro de pirazina, que se preparan como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios". Los compuestos se recuperan a partir de la mezcla de reacción y se purifican utilizando técnicas convencionales.

Ejemplo Referencia 86

[3-Amino-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirazin-2-il]-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona

Una solución de 0.25 M [4-(1-piperidinil-metil)fenil] magnesio bromuro en THF (5.51 ml, 1.37 mmol) se adiciona gota a gota a una solución de ácido 3-amino-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirazina-2- carboxílico metoxi-metil amida (Intermedio B) (0.09 g, 0.27 mmol) en THF (5 ml) y la solución resultante se agita, durante 2 horas. La solución se enfría a 0 °C, y se adiciona HCl 2M (10 ml). La solución se lava con EtOAc (20 ml) y a continuación se ajusta a pH 11, utilizando NaOH 2M. La extracción con EtOAc (50 ml), secado (MgSO₄) y la eliminación del solvente *in vacuo* proporcionan un aceite de color amarillo. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 50-100% de EtOAc en isohexano) seguido por la trituración con metanol proporciona el compuesto base, como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.97 (2H, bs), 7.93-7.88 (3H, m), 7.71 (1H, d), 7.47 (2H, d), 3.54 (2H, s), 2.36 (4H, bs), 1.52-1.51 (4H, m), 1.43-1.37 (2H, m); MS m/z 441, 443 [M+H]⁺

Ejemplo 87

{3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-ciclopropil-metanona

Se adiciona una solución de ciclopropilo de magnesio bromuro 1M en THF (0.21 ml, 0.21 mmol) a una solución de ácido 3- amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazina-2- carboxílico metoxi-metil amida (Intermedio C) (0.058 mg, 0.14 mmol) en THF anhidro (3 ml) bajo N₂. La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente por 2 horas después de lo cual se adiciona una solución 1M de ciclopropilo de magnesio bromuro en THF (0.21 ml, 0.21 mmol). La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Se adiciona HCl 1M (15 ml), y el producto se extrae en EtOAc (30 ml), se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 33-50% de EtOAc en isohexano) produce el compuesto base como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (1H, s), 7.92 (2H, bs), 7.79 (1H, s), 7.70-7.63 (2H, m), 3.64-3.62 (4H, m), 3.49-3.43 (1H, m), 2.90 (4H, bs) 2.54 (3H, s), 1.09-1.01 (4H, m); MS m/z 403 [M+H]⁺

Ejemplo 88

3-[6-Amino-5-(4-tert-butil-benzoil)-piridin-3-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida.

Una solución de 2-amino-5-(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (Intermedio GA) (0.08 g, 0.21 mmol) en THF (3 ml) se enfría a 0 °C. Se adiciona gota a gota 4-tert-butil fenil magnesio bromuro en THF 2M (0.32 ml, 0.64 mmol), y la solución resultante se agita y se deja calentar a temperatura ambiente, durante la noche. La reacción se apaga con HCl 2M (5 ml). El solvente se elimina *in vacuo* y el residuo se purifica por medio de cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA). El sólido obtenido se disuelve en DCM, se lava con NaOH 2M. El solvente se elimina *in vacuo* y el sólido resultante se seca *in vacuo* a 40 °C, durante la noche para producir el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.97-7.89 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.72-7.67 (5H, m), 7.64 (2H, d), 2.18-2.13 (1H, m), 1.38 (9H, s), 0.47-0.38 (4H, m); MS m/z 450 [M+H]⁺

Ejemplo 89

3-(6-Amino-5-benzoil-piridin-3-il)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 88, utilizando ya sea el Intermedio GA como se prepara en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios" y el reactivo de grignard. El compuesto se recupera de la mezcla de reacción y se purifica utilizando técnicas convencionales. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.88-7.86 (1H, m), 7.78 (2H, br s), 7.73-7.69 (3H, m), 7.64 (2H, t), 7.55 (2H, t), 7.13 (N14-H, t), 2.12-2.04 (1H, m), 0.44-0.33 (4H, m); MS m/z 394 [M+H]⁺

Ejemplo Referencia 90

[2-Amino-5-(3-cloro-5-metil-fenil)-piridin-3-il]-fenil-metanona.

Se adiciona gota a gota una solución de bromuro de fenil magnesio 1M en THF (0.79 ml, 0.79 mmol) a una solución de 2-amino-5-(3-cloro-5-metil-fenil)-N-metoxi- N-metil-nicotinamida (intermedio GB) (0.08 g, 0.26 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La solución resultante se agita a 0 °C, durante 30 minutos. Se adiciona gota a gota bromuro de fenil magnesio 1M en THF (0.79 ml, 0.79 mmols) y la solución se agita por otros 30 minutos a 0 °C. Se adiciona HCl 2.5M (10 ml) y el producto se extrae con EtOAc, y el solvente se elimina *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA) produce el compuesto base. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (1H, dd), 7.77 (2H, br s), 7.66-7.59 (4H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 2.23 (3H, s); MS m/z 323 [M+H]⁺

Ejemplo 91

{2-Amino-5-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-piridin-3-il}-piridin-3-il-metanona

- 5 Una suspensión de (2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piridin-3-il-metanona (intermedio H) (0.05 g, 0.18 mmol), ácido 3-N-morfolinilsulfonilfenil borónico (0.055 g, 0.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.015 g, 0.018 mmol) en Na₂CO₃ 2M (1 ml) y DME (3 ml) se calienta a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se absorbe sobre sílica y se purifica por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 20-80% de EtOAc en iso-hexano). El producto obtenido se tritura con etanol, y se seca *in vacuo* a 45 °C, durante la noche para producir el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.08 (1H, dt), 7.84 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.60-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, d), 3.60 (4H, t), 2.83 (4H, t), 2.35 (3H, s); MS m/z 439 [M+H]⁺

Ejemplo 92

{2-Amino-5-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-piridin-3-il}-piridin-2-il-metanona

- 15 Una suspensión de (2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-piridin-3-il-metanona (Intermedio H) (0.05 g, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.05 g, 0.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.015 g, 0.018 mmol) y acetato de potasio (0.026 g, 0.27 mmol) en DME (4 ml) se calienta a reflujo, durante 3 horas. Se adicionan Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.015 g, 0.02 mmol), 1-(3-bromo-benzensulfonilo)-4-metil-piperazina (Intermedio DA) (0.05 g, 0.18 mmol), Na₂CO₃ 2M (1 ml) y DME (1 ml) y la reacción se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía de columna de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA) para producir un aceite que se tritura con iso-hexano y se seca *in vacuo* a 45 °C, durante la noche para producir el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (1H, d), 8.87 (1H, dd), 8.78 (1H, d), 8.18 (1H, dt), 8.02-7.99 (2H, m), 7.92 (3H, s), 7.81-7.76 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 3.96-2.18 (7H, br hump); MS m/z 438 [M+H]⁺

Ejemplos 93-96

Concretamente, los compuestos

- 25 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (Ej. 93), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (1H, dd), 8.73 (1H, d), 8.12 (2H, t), 8.06 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.49 (3H, ddd), 2.68 (2H, t), 0.73 - 0.68 (1H, m), 0.28 - 0.23 (2H, m), 0.02 - 0.01 (2H, m). MS m/z 446 [M+H]⁺

- 30 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Ej. 94), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (1H, d), 8.78-8.76 (1H, dt), 8.38 (2H, t), 8.18-8.14 (3H, m), 8.07 (1H, t), 7.69 (1H, t), 7.57 (1H, ddd), 3.27 (2H, t), 3.09 (3H, s), 3.02 (2H, q). MS m/z 450 [M+H]⁺

5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (EX. 95), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (1H, s), 9.13 (1H, dd), 8.85 (1H, dd), 8.63 (1H, s), 8.41 (1H, dt), 8.34 - 8.31 (3H, m), 8.11 - 8.05 (2H, m), 7.65 (1H, ddd), 3.35 (2H, t), 3.17 (3H, s), 3.09 (2H, q). MS m/z 482 [M+H]⁺

- 35 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Ej. 96), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (1H, dd), 8.79-8.77 (2H, m), 8.40 (1H, dt), 8.20 - 8.16 (3H, m), 7.99 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.58 (1H, ddd), 3.29 - 3.22 (1H, m), 3.01 - 2.92 (1H, m), 1.70 - 1.68 (2H, m), 1.59 - 1.56 (2H, m), 1.09 - 1.03 (2H, m). MS m/z 490 [M+H]⁺

- 40 se preparan, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 58, reemplazando el 3-Bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Intermedio DD) con el apropiado haluro. Los haluros son ya sea disponibles comercialmente o sintetizados como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios".

Ejemplo 97

{3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona O-metil-oxima

- 45 {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej.2) (0.05 g, 0.11 mmol), O-metilhidroxilamina clorhidrato (0.095 g, 1.14 mmol), etanol (4 ml), agua (1 ml) y trietilamina (0.07 g, 0.68 mmol) se calientan a 120 °C en un microondas, durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se purifica por medio de cromatografía de columna de fase reversa (C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA) para producir el

compuesto base. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 8.35 (1H, s), 7.75(1H, dt), 7.70 (2H, bs), 7.55-7.53 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 4.01 (3H, s), 3.61 (4H, t), 2.76 (4H, t) 2.19 (3H, s); MS m/z 469 [M+H]⁺

Ejemplo 98

5-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

- 5 Se adiciona una solución 1M de ciclopropilo de magnesio bromuro en THF (0.65 ml, 0.65 mmol) a una solución de 2-amino-5-[2,4-difluoro-5-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-fenil]-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (Intermedio CA) (0.154 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo N₂. La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente por 2 horas después de lo cual, se adiciona una solución 1M de ciclopropilo de magnesio bromuro en THF (0.65 ml, 0.65 mmol). La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente, por 1 hora. Se adiciona salmuera saturada (10 ml) y el producto se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 40-60% EtOAc en iso-hexano) produce el compuesto base como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (1H, d), 8.21 (1H, t), 7.98 (1H, d), 7.88 (2H, br), 7.57 (1H, t), 3.39 (1H, m), 3.23 (1H, m) 3.13 (1H, m), 2.92 (1H, m), 1.55 (4H, m), 1.31 (1H, m), 1.10 (2H, m), 0.94 (6H, m); MS m/z 453 [M+H]⁺

15 Ejemplo 99

3-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

- Se adiciona una solución 1M de ciclopropilo de magnesio bromuro en THF (1.3 ml, 1.3 mmol) a una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-[3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-pirazina-2- carboxílico (Intermedio CB) (0.49 g, 1.24 mmol) en THF anhidro (15 ml) bajo N₂. La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente, por 18 horas después de lo cual, se adiciona una solución 1M de ciclopropilo de magnesio bromuro en THF (1.3 ml, 1.3 mmol). La solución de color naranja se agita a temperatura ambiente, por 1 hora. Se adiciona HCl 1M (45 ml) y el producto se extrae en EtOAc (120 ml), se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 50-100% de EtOAc en iso-hexano) produce el compuesto base como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (1H, s), 8.51 (1H, m), 8.39 (1H, d), 8.22 - 7.90 (2H, br), 7.88 (2H, m), 7.76 (1H, t), 3.73 (1H, m) 3.37 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.02 (2H, q), 1.19 (2H, m), 1.14 (2H, m); MS m/z 377 [M+H]⁺

Ejemplo 100

{3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona O-(2-dimetilaminoetil)- oxima

- Este compuesto se prepara, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 97 reemplazando la O-metilhidroxilamina clorhidrato con 2-(aminooxi)-N,N-dimetil-etanamina diclorhidrato.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃-d1) δ 9.01 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.22 (1H, dt), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 4.74 (2H, t), 3.73 (4H, t), 3.51 (2H, t), 2.95 (4H, t), 2.84 (6H, s), 2.21 (3H, s); MS m/z 526 [M+H]⁺

Ejemplo 101

- 35 3-[5-Amino-6-(piridin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, reemplazando la 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometilpiridin-2-ilamina (Intermedio K) con el apropiado ácido borónico y (3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-ilmetanona (Intermedio AA) con el apropiado bromuro de pirazina. El bromuro de pirazina se prepara según lo descrito en la sección "Preparación de compuestos intermedios". ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.07-8.06 (1H, m), 7.95 (1H, dt), 7.83-7.80 (2H, m), 7.65 (1H, dt), 7.56 (1H, t), 7.54 (1H, dd), 6.99 (2H, s), 2.06 (1H, m), 0.42-0.36 (2H, m), 0.34-0.30 (2H, m); MS m/z Sin ion [M+H]⁺

Ejemplo 102

5-(5-Amino-pirazin-2-il)-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Ej.102)

- 45 Una suspensión de 5-bromo-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Intermedio DJ) (0.1 g, 0.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.07 g, 0.29 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.011 g, 0.014 mmol) y acetato de potasio (0.04 g, 0.40 mmol) en DME (3 ml) se calienta a reflujo, durante 1.5 horas. Se adicionan Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.011 g, 0.014 mmol),

2-amino-5-bromopirazina (0.05 g, 0.29 mmol), Na₂CO₃ 2M (1.5 ml) y DME (1 ml) y la reacción se calienta a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se purifica por medio de cromatografía de columna de fase reversa (C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA) para producir un sólido que se secó *in vacuo* a 45 °C, durante la noche para producir el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.14-6.45(2H, br hump), 3.30-3.24 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.64-1.60 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m) 1.10-1.00 (2H, m); MS m/z 383 [M+H]⁺

Ejemplos 103-104

Concretamente, los compuestos

10 5-(5-Amino-pirazin-2-il)-2,4-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Ej. 103), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37(1H, dd), 8.32 (1H, t), 8.09 (1H, t), 8.04 (1H, d), 7.64 (1H, t), 6.95 (2H, br s), 3.30 (2H, t), 3.10 (3H, s), 3.05 (2H, q); MS m/z 345 [M+H]⁺

5-(5-Amino-pirazin-2-il)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (Ej.104), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.69 (2H, m), 8.31 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.95 (1H, d), 6.93 (2H, s), 4.46 (1H, br s), 3.07-2.99 (1H, m), 1.74-1.66 (4H, m), 1.34-1.23 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m); MS m/z 458 [M+H]⁺

15 se preparan, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 102, reemplazando la 5-bromo-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)- bencenosulfonamida (Intermedio DJ) con la apropiada sulfonamida. Los compuestos se recuperan a partir de mezclas de reacción y se purifican por medio de cromatografía de columna de fase reversa.

Ejemplo 105 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona

20 Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 1, reemplazando la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina (Intermedio K) con el apropiado ácido borónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (1H, s), 9.18 (1H, d), 8.86 (1H, dd), 8.38 (2H, m), 8.24 (2H, s), 8.22 (1H, m), 7.82 (2H, m), 7.65 (2H, dd), 3.72 (4H, t), 2.94 (4H, t); MS m/z 426 [M+H]⁺

Ejemplo 106

5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

25 Este compuesto se prepara, mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 58, reemplazando la 3-bromo-N-(2-metoxietil)-bencenosulfonamida (Intermedio DD) con el apropiado compuesto halo. Estos son ya sea comercialmente disponibles o sintetizados como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios". ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.81 (1H, dd), 8.47 (1H, d), 8.39 (1H, dt), 8.19 (2H, s), 8.16 (1H, dd), 7.97 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 3.30 (2H, t), 3.11 (3H, s), 3.05 (2H, q); MS m/z 448 [M+H]⁺

Ejemplo 107

{3-(2-Metoxi-etilamino)-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona (Ej. 107)

35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el ácido 3-acetamidobenceno borónico (25.5 mg, 0.14 mmol) y [6-bromo-3-(2-metoxi-etilamino)pirazin-2-il]piridin-2-il-metanona (Intermedio AC) con el apropiado ácido borónico y bromuro de pirazina. Los bromuros de pirazina se preparan como se describe en la sección "Preparación de los Compuestos Intermedios". ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (1H, d), 9.01 (1H, t), 8.75 (1H, s), 8.72 (1H, dd), 8.23 (1H, dt), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, ddd), 3.81 (2H, m), 3.64 (6H, m), 3.35 (3H, s) 2.84 (4H, m), 2.43 (3H, s); MS m/z 498 [M+H]⁺

Ejemplo 108

40 5-[2-Metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-N*3*-piridin-3-il-pirazina-2,3-diamina

45 Una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite) (12 mg, 0.298 mmol) se agita en THF (3 ml). Se adiciona piridina-3-ilamina (28 mg, 0.293 mmol) y se desprende el gas. Una vez que toda la producción de gas se detiene, se adiciona 3-cloro-5-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-ilamina (Intermedio M) (100 mg, 0.271 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calienta en el horno microondas a 120°C, durante 10 minutos. Se adiciona más NaH (60%) (33 mg, 0.813 mmol) a la mezcla de reacción y la muestra se calienta en el horno microondas a 120°C, durante 40 minutos. La reacción se apaga con agua (100 ml) y se evapora a sequedad *in vacuo*. El residuo de color marrón se purifica por medio de cromatografía de columna de fase reversa para producir el compuesto base

como cristal de color marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (1H, d), 8.99 (1H, s), 8.38 - 8.33 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.66 - 7.60 (5H, m), 3.64 (4H, t), 2.88 (4H, t), 2.54 (3H, s); MS m/z 427 [M+H]⁺

Ejemplo Referencia 109

N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida

- 5 Se adiciona cloruro de metanosulfonilo (24.6 μl, 0.31 mmol) a una solución del Ejemplo 51 (68 mg, 0.21 mmol) en piridina (1 ml) bajo N₂. La solución resultante se agita a temperatura ambiente, por 1.5 h. El solvente se elimina *in vacuo*, y el residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-7.5% MeOH en DCM) para producir el compuesto base; MS m/z 370 [M+H]⁺

Ejemplo Referencia 110

- 10 [3-Amino-6-(5-amino-2-metil-fenil)-pirazin-2-il]-metanona

Este compuesto se prepara de manera análoga al Ejemplo 47, reemplazando el ácido 5-indoilborónico con el apropiado ácido borónico. El compuesto se recupera de la mezcla de reacción y se purifica utilizando técnicas convencionales; MS m/z 306 [M+H]⁺

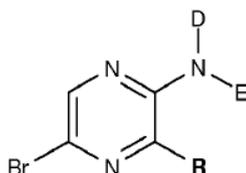
Ejemplo Referencia 111

- 15 N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-metil-fenil}-acetamida

Se adiciona anhídrido acético (19.7 ml, 0.21 mmol) a la solución del Ejemplo 110 (48.5 mg, 0.15 mmol) en piridina (1.5 ml), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente, por 2 horas. El solvente se elimina *in vacuo* y la trituración con metanol y éter dietílico produce el compuesto base como un sólido de color amarillo; MS m/z 348 [M+H]⁺

20 Preparación de los Compuestos Intermedios

A continuación, se muestran en la Tabla 2 los siguientes intermedios de fórmula (A),

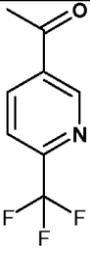
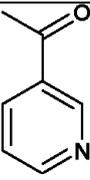
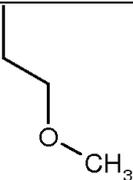


su método de preparación se describe a continuación.

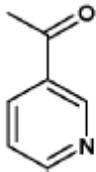
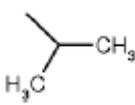
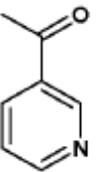
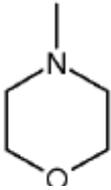
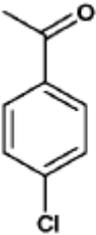
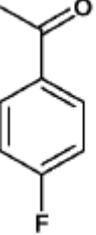
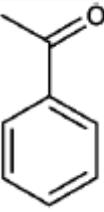
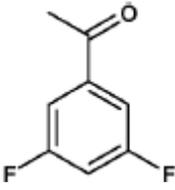
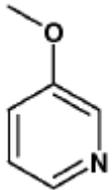
TABLA 2

Intermedio	R	D	E	M/s MH ⁺
AA		H	H	279

ES 2 455 721 T3

AB	 <chem>CC(=O)c1cc(C(F)(F)F)cn1</chem>	H	H	359 (M+Na)
AC	 <chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	H	 <chem>CCCOC</chem>	337

(continuación)

Intermedio	R	D	E	M/s MH+
AD		H		Sin ion de masa
AE		R1 y R2 unidos		Sin ion de masa
AF		H	H	312
AG		H	H	296
AH		H	H	278
AI		H	H	314
AJ		H	H	Sin ion de masa

Intermedio AA

(3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona

Etapa 1

5 Se adiciona gota a gota 2,2,6,6 tetrametil piperidina (1.97 ml, 11.6 mmol) a una solución o de n-Butil litio (6.87 ml, 11.0 mmol de solución 1.6 M en THF) en THF (40 ml) a -78 °C, y la solución resultante se agita a esta temperatura durante 5 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a 0 °C y la reacción se agita a esta temperatura, durante 35 minutos. La reacción se enfría a -78 °C, y se adiciona gota a gota 2-cloropirazina (0.78 ml, 8.73 mmol) para formar una solución de color rojo, que se agita a -78 °C, durante 40 minutos. Se adiciona gota a gota piridina-3-carbaldehído (0.93 ml, 9.95 mmol) y se agita a -78 °C, durante 1 hora y 40 minutos. La reacción se apaga utilizando HCl 5M (5 ml) a -78 °C y a continuación, la reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. El pH se ajusta a 7, mediante la adición de solución sat. ac. de NaHCO₃, y el producto se extrae en acetato de etilo (2 x 200 ml), se seca (MgSO₄) y el solvente se elimina *in vacuo* para proveer un aceite de color negro que se purifica utilizando cromatografía instantánea (SiO₂, iso-hexano/EtOAc) para proveer el (3-cloro-pirazin-2-il)-piridin-3-ilmetanol como un sólido de color marrón pálido [M+H]⁺ 222.

15 Etapa 2

Se adiciona MnO₂ (1.82 g, 20.95 mmol) a una solución de (3-cloro-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanol (929 mg, 4.19 mmol) en tolueno (35 ml), y la reacción se calienta a reflujo, durante 2 horas. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a través de una almohadilla de celite, que se lava con tolueno. El solvente se elimina *in vacuo* para proveer la (3-cloropirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona como un sólido de color marrón pálido que se utiliza en la etapa 3, sin una purificación adicional [M+H]⁺ 220.

Etapa 3

25 Una solución de (3-cloro-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (727 mg, 3.31 mmol) y NH₄ 7M en metanol (20 ml) se calienta a 110 °C y una presión de 3.5 Bar durante 5 horas, y se deja enfriar a temperatura ambiente. Después del reposo a temperatura ambiente, se forman cristales de color rojo que se recolectan por filtración y el lavado con metanol proporciona la (3-aminopirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona como cristales de color rojo [M+H]⁺ 201.

Etapa 4

30 Se disuelve (3-amino-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (1.00 g, 4.99 mmol) en ácido acético glacial (10 ml). Se adiciona Na₂CO₃ (0.583 g, 5.49 mmol). Después de que la evolución de gas ha terminado, se adiciona gota a gota una solución de bromo (0.192 ml, 3.74 mmol) en ácido acético (5 ml). Se adiciona Na₂CO₃ (0.583 mg, 5.49 mmol), seguido por una segunda solución de bromo (0.192 ml, 3.74 mmol) en ácido acético (5 ml). La suspensión de color naranja resultante se dejó en agitación, durante 1 hora. La reacción se apaga vertiéndola sobre agua congelada (150 ml), y el sólido de color naranja formado se recolecta por filtración, se lava con agua y se seca *in vacuo* a 40 °C durante la noche para producir el compuesto base. [M+H]⁺ 279.

Intermedio AB

35 (3-Amino-6-bromopirazin-2-il)-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)metanona

Este compuesto se puede sintetizar de manera análoga al intermedio AA reemplazando el piridina-3-carbaldehído en la etapa 1 con 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído.

Etapa 1

Producción de (3-Cloroprazin-2-il)piridina-2-il-metanol [M+Na]⁺ 244

40 Etapa 2

Producción de (3-Cloropirazin-2-il)(6-trifluorometil)piridina-3-il)metanona [M+H]⁺288

Etapa 3

Producción de (3-Aminopirazin-2-il)(6-(tifluorometil)piridina-3-il)metanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.36 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.95 (3H, m)

Etapa 4

Producción de (3-Amino-6-bromopirazin-2-il)-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)metanona, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.43 (1H, dd), 8.18 (2H, s), 8.06 (1H, d).

Intermedio AC

5 [6-Bromo-3-(2-metoxi-etilmino)pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona

Etapas 1 y 2 proveen (3-Cloropirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona como se describe para el intermedio AA.

Etapa 3

10 Un tubo de microondas se carga con (3-cloro-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona (85 mg, 0.39 mmol), DME (2 ml) y 2-metoxietilamina (0.95 g, 4.26 mmol) y el tubo se sella con una tapa de microondas. La mezcla se calienta a 120 °C, durante 15 horas, a continuación el solvente se elimina *in vacuo*. La [3-(2-metoxi-etilamino)-pirazin-2-il]-piridin-3-il-metanona se obtiene por cromatografía instantánea (SiO₂, tolueno/EtOAc, 2:1)

Etapa 4

El compuesto base se prepara de manera análoga a la etapa 4 del intermedio AA. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337

Intermedio AD

15 (6-Bromo-3-isopropilamino-pirazin-2-il)piridina-3-il-metanona

Este compuesto se prepara de manera análoga al intermedio AC, reemplazando la 2-metoxietilamina con isopropilamina en la etapa 3.

Etapa 3

Producción de (3-Isopropilamino-pirazin-2-il)piridina-3-il-metanona $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.

20 Etapa 4

Producción del compuesto base $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.

Intermedio E

(6-Bromo-3-morfolin-4-il-pirazin-2-il)piridina-3-il-metanona

25 Este compuesto se prepara de manera análoga al Intermedio AC, reemplazando la 2-metoxietilamina con morfolina en la etapa 3.

Etapa 3

(3-Morfolin-4-il-pirazin-2-il)piridina-3-il-metanona $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

Etapa 4

30 Producción del compuesto base, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (1H, dd), 8.81 (1H, dd), 8.47 (1H, s), 8.30 (1H, dt), 7.62 (1H, m), 3.59 (4H, t), 3.35 (4H, t).

Intermedio AF

(3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-4-cloro-fenil-metanona

Etapa 1

35 A una solución de ácido 3-aminopirazina-2- carboxílico (1 g, 7.2 mmol) en DMF (15 ml), se le adiciona EDC clorhidrato (1.7 g, 8.6 mmol), HOBt (1.16 g, 8.6 mmol), diisopropiletilamina (3.08 ml, 18 mmol) y N-metoxi-N-metilamina clorhidrato (0.84 g, 8.6 mmol), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente, por 15 horas. La

reacción se concentra *in vacuo*, y se adiciona NaHCO₃ sat. ac. (50 ml) al residuo. El producto se extrae en EtOAc (3 x 60 ml), se lava con NaCl sat. ac. (2 x 50 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proveer un residuo de color amarillo. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-5% de MeOH en DCM) produce la metoximetilamida del ácido 3-amino-pirazina-2- carboxílico como un sólido de color amarillo.

5 Etapa 2

Una solución 0.9 M de bromuro de 4-clorofenil magnesio en THF/tolueno (9.15 ml, 8.24 mmol) se adiciona gota a gota a una solución de metoxi-metilamida del ácido 3-amino-pirazina-2- carboxílico (0.5 g, 2.74 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita por 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se adiciona HCl 2 M (20 ml). El producto se extrae en EtOAc (3 x 40 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*.

La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-5% de MeOH en DCM) produce la (3-Amino-pirazin-2-il)-(4-cloro-fenil)-metanona como un sólido de color amarillo.

Etapa 3

Se disuelve (3-amino-pirazin-2-il)-(4-cloro-fenil)-metanona (0.51 g, 2.20 mmol) en ácido acético glacial (10 ml). Se adiciona Na₂CO₃ (0.257 g, 2.4 mmol). Después de que la evolución de gas ha terminado, una solución de bromo (0.169 ml, 3.30 mmol) en ácido acético (5 ml) se adiciona gota a gota. Se adiciona Na₂CO₃ (0.257 mg, 2.4 mmol), seguido por una segunda solución de bromo (0.169 ml, 2.4 mmol) en ácido acético (5 ml). La suspensión de color amarillo resultante se dejó en agitación, durante 15 horas. La reacción se apaga vertiéndola sobre agua congelada (150 ml), y se agita, durante 10 minutos. Se recolecta el precipitado de color amarillo brillante por filtración y se seca *in vacuo* a 40 °C, para producir el producto base. [M+H]⁺ 541

Intermedios AG-AI

Concretamente, los intermedios

(3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio AG), [M+H]⁺ 296

(3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-fenil-metanona (Intermedio AH), [M+H]⁺ 278.

25 (3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona (Intermedio AI), [M+H]⁺ 314.

se preparan de manera análoga al Intermedio AF, reemplazando el bromuro de 4-clorofenil magnesio con el apropiado reactivo de grignard en la etapa 2, y utilizando el posterior producto en la etapa 3.

Intermedio AJ

6-Bromo-3-(piridin-3-iloxi)-pirazin-2-ilamina

30 Una solución de piridin-3-ol (0.045 g, 0.47 mmol), hidruro de sodio (12m g, 0.47 mmol) en DMF (2 ml) se agita a temperatura ambiente, por 20 minutos. Se adiciona 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (0.1 g, 0.39 mmol) y la reacción se calienta a 170 °C, durante 15 minutos en un microondas. El solvente se concentra *in vacuo* y el residuo se purifica utilizando cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH) para proveer la 6-bromo-3-(piridin-3-iloxi)-pirazin-2-ilamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, dt), 7.51 (1H, dd), 6.89 (2H, s).

35 Intermedio B

Metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-(3,4-cloro-fenil)-pirazina-2- carboxílico

Etapa 1

40 Una solución del ácido 3-amino-6-bromo-pirazina-2- carboxílico (0.62 g, 2.8 mmol), HATU (1.3 g, 3.4 mmol) y diisopropiletilamina (1.72 ml, 3.5 mmol) en DMF (20 ml) se agita a temperatura ambiente, por 5 minutos. Se adiciona N-Metoxi-N-metilamina clorhidrato (0.33 g, 3.4 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, por 2 horas. El solvente se concentra *in vacuo* y el residuo se disuelve en EtOAc (30 ml), y se lava con NaHCO₃ sat. ac. (20 ml), HCl 0.1N (20 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para producir un aceite de color marrón. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 30% de EtOAc en iso-hexano) produce la metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazina-2- carboxílico como un sólido de color amarillo [M+H]⁺ 261.

Etapa 2

- Una suspensión de metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazina-2- carboxílico (0.2 g, 0.76 mmol) y 3,4 ácido diclorofenil borónico (0.16 g, 0.83 mmol) en Na_2CO_3 2M (2 ml) se agita a temperatura ambiente, por 5 minutos. Se adicionan DME (6 ml), y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.031 g, 0.03 mmol) y la reacción se calienta a reflujo, durante 15 horas. La mezcla de reacción cruda se purifica por medio de cromatografía de fase reversa (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua -0.1% de TFA) para proveer un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disuelve en DCM (50 ml), se lava con NaOH 2M (30 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327

Intermedio C

- 10 Metoxi-metil amida del ácido 3-amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-pirazina-2- carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al intermedio B, sustituyendo el ácido 3,4 diclorofenil borónico con ácido 2-metil-5-(N-morfolinilsulfonyl) fenil borónico en la etapa 2. El compuesto base se obtiene como un sólido de color blanco crema. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Intermedio CA

- 15 2-Amino-5-[2,4-difluoro-5-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-fenil]-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

Etapa 1

- Una solución de ácido 3-amino-6-bromo-pirazina-2- carboxílico (0.62 g, 2.8 mmol), HATU (1.3 g, 3.4 mmol) y diisopropiletamina (1.72 ml, 3.5 mmol) en DMF (20 ml) se agita a temperatura ambiente, por 5 minutos. Se adiciona N-Metoxi-N-metilamina clorhidrato (0.33 g, 3.4 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, por 2 horas. El solvente se concentra *in vacuo* y el residuo se disuelve en EtOAc (30 ml), y se lava con NaHCO_3 sat. ac. (20 ml), HCl 0.1N (20 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra *in vacuo* para producir un aceite de color marrón. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO_2 , 30% de EtOAc en iso-hexano) produce la metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazina-2- carboxílico como un sólido de color amarillo $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.

Etapa 2

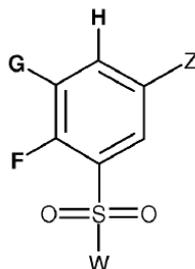
- 25 Una suspensión de 5-bromo-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida-intermedio DX (300 mg, 0.81 mmol), $\text{BIS}(\text{pinacolato})\text{diboro}$ (222mg, 0.88mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.066 g, 0.08 mmol) en DME (12 ml) se calienta a reflujo, durante 4 horas. Se adiciona Na_2CO_3 2M (4 ml) a la mezcla de reacción seguido por metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-bromopirazina-2- carboxílico (0.211 g, 0.81 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.066 g, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo, durante 30 minutos. La mezcla de reacción cruda se purifica por medio de cromatografía de fase normal (30-100% de EtOAc/iso-hexano) para proveer un sólido de color blanco como el compuesto base. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472

Intermedio CB

Metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-[3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-pirazina-2-carboxílico

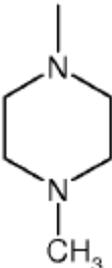
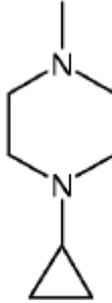
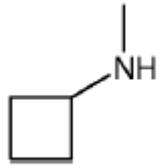
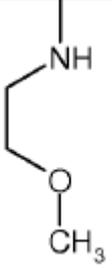
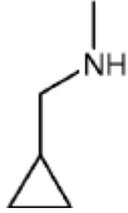
- 35 Este compuesto se prepara de manera análoga al Intermedio CA reemplazando la 5-bromo-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Intermedio DX) en la etapa 2 con 3-bromo-N-(2-metoxi-etil)-benceno sulfonamida (Intermedio DD). El compuesto base se obtiene como cristal de color marrón. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

A continuación, en la Tabla 3 se muestran los siguientes intermedios de fórmula (D),

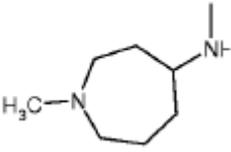
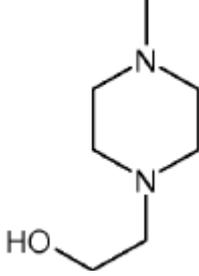
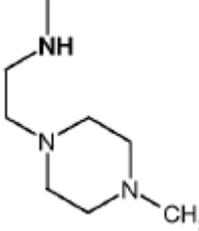
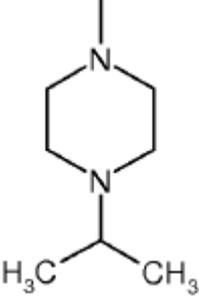
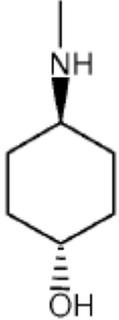


su método de preparación que se describe a continuación.

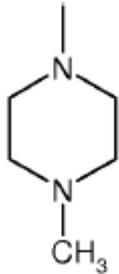
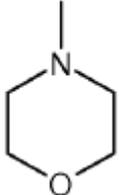
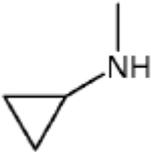
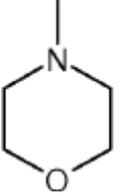
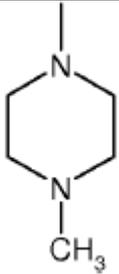
TABLA 3

Intermedio	W	Z	F	G	H	M/s [M+H] ⁺
DA		Br	H	H	H	345
DB		Br	H	H	H	319
DC		Br	H	H	H	Sin ion de masa
DD		Br	H	H	H	296
DE		Br	H	H	H	Sin ion de masa

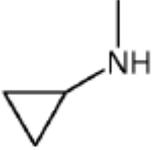
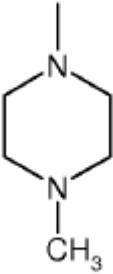
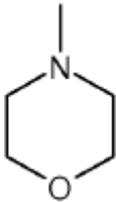
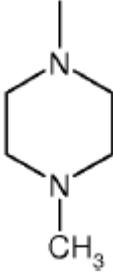
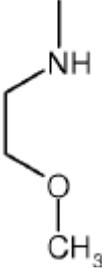
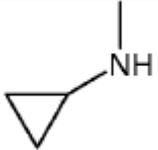
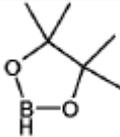
(continuación)

Intermedio	W	Z	F	G	H	M/s [M+H] ⁺
DF		Br	H	H	H	334
DG		Br	H	H	H	351
DH		Br	H	H	H	362
DI		Br	Cl	H	H	Sin ion de masa
DJ		Br	Cl	H	H	Sin ion de masa

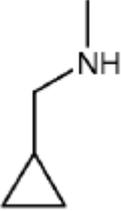
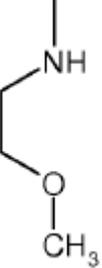
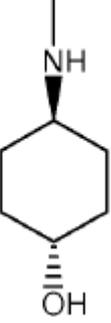
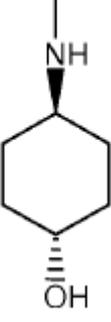
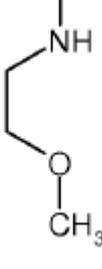
(continuación)

Intermedio	W	Z	F	G	H	M/s [M+H] ⁺
DK		Br	Cl	H	H	353
DL		Br	Cl	H	H	342
DM		Br	H	CF ₃	H	Sin ion de masa
DN		Br	F	H	F	Sin ion de masa
DO		Br	F	H	F	355

(continuación)

Intermedio	W	Z	F	G	H	M/s [M+H] ⁺
DP		Br	F	H	F	Sin ion de masa
DQ		Br	H	CF ₃	H	389
DR		Cl	CF ₃	H	H	330
DS		Cl	CF ₃	H	H	343
DT		Cl	CF ₃	H	H	318
DU			H	H	CH ₃	Sin ion de masa

(continuación)

Intermedio	W	Z	F	G	H	M/s [M+H] ⁺
DV		Br	F	H	F	Sin ion de masa
DW		Br	F	H	F	Sin ion de masa
DX		Br	F	H	F	Sin ion de masa
DY		Cl	CF ₃	H	H	Sin ion de masa
DZ		Br	Cl	H	H	Sin ion de masa

Intermedio DA

1-(3-bromo-bencensulfonyl)-4-metil-piperazina

5 Una solución de 1-metilpiperazina (0.072 ml, 0.65 mmol) y 3-bromobenceno-1-sulfonyl cloruro (0.2 g, 0.78 mmol) en piridina (3 ml) se agita a temperatura ambiente, por 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con HCl 2M, y se extrae con DCM. La capa acuosa se vuelve básica con NaOH 2M, y se extrae con DCM. Las capas de DCM se combinan, se secan (MgSO₄) y el solvente se elimina *in vacuo* para proveer el compuesto base como un aceite de color naranja. [M+H]⁺ 345.

Intermedios DB-DH

10 Concretamente, los compuestos 1-(3-Bromo-bencenosulfonyl)-4-ciclopropil-piperazina (Intermedio DB), [M+H]⁺ 319. 3-Bromo-N-ciclobutil-bencenosulfonamida (Intermedio DC), ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.2 (1H, d), 8.0 (1H, t), 7.93 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.63 (1H, t), 3.75 (1H, septeto), 2.0 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.6 (2H, m),

3-Bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Intermedio DD), [M+H]⁺ 296. 3-Bromo-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (Intermedio DE), ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 7.86 (1H, t), 7.82 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.48 (1H, t), 2.60 (2H, m), 0.7 (1H, m), 0.28 (2H, m), 0.01 (2H, m),

15 1-(3-Bromo-bencenosulfonyl)-4-metil-[1,4]diazepan (Intermedio DF), [M+H]⁺ 334 2-[4-(3-Bromo-bencenosulfonyl)-piperazin-1-il]-etanol (Intermedio DG), [M+H]⁺ 351 3-Bromo-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida (Intermedio DH), [M+H]⁺ 351

se preparan de manera análoga al Intermedio DA, sustituyendo la 1-metilpiperazina con la amina apropiada. Los compuestos se recuperan a partir de mezclas de reacción y se purifican utilizando técnicas convencionales.

Intermedio DI

20 1-(5-Bromo-2-cloro-bencenosulfonyl)-4-isopropil-piperazina

Etapa 1

25 Una solución de 2-cloro-5-bromoanilina (0.99 g, 4.7 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) y HCl concentrado (10 ml) se enfría a 0 °C, y se adiciona gota a gota una solución de nitrito de sodio (0.32 g, 4.7 mmol) en agua (40 ml). La solución resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se adiciona una solución de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (100 ml) (la preparación del reactivo se describe a continuación) y la solución de color verde brillante resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en agua (400 ml) para proporcionar un líquido lechoso, que se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con NaCl sat. ac., se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo* para proveer el 5-Bromo-2-cloro-bencenosulfonyl cloruro como un sólido de color crema, que se utiliza crudo en la etapa 2.

30 *Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:*

De acuerdo con el procedimiento reportado (E. E. Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, p6), ácido acético glacial (100 ml) se agita vigorosamente a temperatura ambiente se trata con burbujeo de gas SO₂. Una vez que se logra una solución saturada (aproximadamente 10 g por 100 ml), la solución se trata con cloruro de cobre (II) (4 g) en agua (5 ml). La mezcla resultante se deja reposar para proporcionar una solución verde.

35 Etapa 2

40 Se adiciona 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonyl cloruro (0.2 g, 0.69 mmol) a una solución de 1-isopropil-piperazina (0.19 g, 1.45 mmol) en DCM (5 ml) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM, y se lava con solución sat. ac. de NaHCO₃, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.11 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76(1H, d) 3.24(4H, t) 2.75-2.71(1H, m) 2.52(4H, t) 1.00(6H, d).

Intermedios DJ-DL y DZ

45 Concretamente, los compuestos 5-Bromo-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Intermedio DJ), ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.07(1H, d), 8.03 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 4.49 (1H, d), 2.99 (1H, s), 1.73 (2H, d), 1.60 (2H, d), 1.28-1.19 (2H, m), 1.14-1.04 (2H, m), 1-(5-Bromo-2-cloro-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina (Intermedio DK), [M+H]⁺ 353,

5-(5-Bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-morfolina (Intermedio DL), [M+H]⁺ 342, 5-Bromo-2-cloro-N-(2-metoxietil)-bencenosulfonamida (Intermedio DZ), ¹H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 8.13 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.62 (2H, d), 3.28 (2H, t), 3.10 - 3.08 (5H, m),

se preparan de manera análoga al Intermedio DI, sustituyendo la 1-isopropil-piperazina con la amina apropiada.

5 Intermedio DM

3-Bromo-N-ciclopropil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida

Se adiciona 3-Bromo-5-(trifluorometil)bencenosulfonilo cloruro (0.2 g, 0.62 mmol) a una solución de ciclopropilamina (0.09 μl, 1.3 mmol) en DCM (5 ml), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM (2 x 10 ml), se lava con HCl 0.1M (5 ml), NaHCO₃ sat. ac. (5 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base. ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.06 (1H, s), 2.21-2.17(1H, m), 0.55-0.50(2H, m) 0.40-0.36(2H, m).

Intermedios DN-DQ, DV-DX

Concretamente, los compuestos

15 4-(5-Bromo-2,4-difluoro-bencenosulfonil)-morfolina (Intermedio DN), ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 8.03(1H, t) 7.89(1H, d), 3.64(4H, t), 3.07 (4H, t), 1-(5-Bromo-2,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (Intermedio DO), [M+H]⁺ 355.

5-Bromo-N-ciclopropil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (Intermedio DP), ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 8.41(NH, s), 8.04 (1H, t), 7.82 (1H, dd), 2.29-2.25 (1H, m), 0.54-0.49(2H, m), 0.42-0.38(2H, m),

1-(3-Bromo-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (Intermedio DQ), [M+H]⁺ 389.

20 5-Bromo-N-ciclopropilmetil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (Intermedio DV), ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 7.24 (1H, t), 6.52 (1H, dd), 2.01 (2H, d), 0.01 (1H, m), - 0.44 (2H, m) -0.73 (2H, m).

5-Bromo-2,4-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (Intermedio DW) (QB1798), ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 7.31 (1H, t), 6.60 (1H, dd), 2.59 (2H, td), 2.40 (3H, s), 2.38 (2H, t).

25 5-Bromo-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida (Intermedio DX) (QB1797), ¹H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 7.32 (1H, t), 6.60 (1H, dd), 2.69 - 2.62 (1H, m), 2.35 - 2.29 (1H, m), 1.08 - 1.05 (2H, m), 0.99 - 0.96 (2H, m), 0.57 - 0.39 (4H, m).

se preparan de manera análoga al Intermedio DM, sustituyendo el 3-bromo-5-(trifluorometil) bencenosulfonil cloruro y la ciclopropilamina con el apropiado sulfonil cloruro y amina.

Intermedio DR

30 4-(5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-morfolina

Etapa 1

A una solución agitada de 2-(trifluorometil)-5-cloro-anilina (3.9 g, 19.5 mmol) en ácido acético glacial (120 ml) y HCl conc. (39 ml), se le adiciona nitrito de sodio (1.39 g, 19.5 mmol) en agua (16 ml). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas, a continuación se adiciona a una solución de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (400 ml) (la preparación del reactivo se describe bajo el Intermedio DI), y se agita a temperatura ambiente, por 18 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua (1.5 L), y se extrae con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 1N y agua, y se secan (Na₂SO₄). La concentración *in vacuo* produce el 5-Cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonil cloruro.

Etapa 2

40 Se adiciona 5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonil cloruro (0.17 g, 0.62 mmol) a una solución de morfolina (0.114 ml, 1.3 mol) en DCM (5 ml) y la suspensión de color blanco resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM (5 ml), y se lava con HCl 0.1M, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base. [M+H]⁺ 330.

Intermedios DS, DT y DY

Concretamente, los compuestos

1-(5-Cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (Intermedio DS), $[M+H]^+$ 343.

- 5 5-Cloro-N-(2-metoxi-etil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (Intermedio DT), $[M+H]^+$ 318 5-Cloro-N-(4-hidroxiciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (Intermedio DY), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.91 (1H, d), 4.50 (1H, d), 3.34-3.26 (1H, m), 3.08-3.02 (1H, m), 1.75-1.72 (2H, m), 1.65-1.61 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m) 1.15-1.05 (2H, m).

se preparan de manera análoga al Intermedio DR, reemplazando la morfolina con la amina apropiada.

Intermedio DU

- 10 Ácido ciclopropanosulfónico [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida

Una solución de ácido 5-amino-2-metilfenil borónico, pinacol éster (0.138 g, 0.59 mmol) y ciclopropano sulfonil cloruro (0.1 g, 0.71 mmol) en piridina (3 ml) se agita a temperatura ambiente, por 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con HCl 2M, y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra y se seca *in vacuo* a 45 °C, durante 6 horas para producir el compuesto base como un aceite de color rojo profundo. 1H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.48 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 2.42 (3H, s), 1.31 (1H, m), 1.30 (12H, s), 0.9 (4H, m).

Intermedio E

Ácido ciclopropano carboxílico [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida

20 Una solución del ácido 5-amino-2-metilfenil borónico, pinacol éster (0.5 g, 2.14 mmol), ciclopropanocarbonil cloruro (0.22 ml, 2.35 mmol) y trietilamina (0.89 ml, 6.42 mmol) en DCM (10 ml) se agita a temperatura ambiente, por 3 horas. Se adiciona HCl 2M y el producto se extrae con DCM, y se seca (MgSO₄). La concentración *in vacuo*, seguido por la trituración con EtOH produce el compuesto base como un sólido de color rosa. 1H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.1 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.1 (1H, d), 2.4 (3H, s), 1.75 (1H, m), 1.32 (12H, s), 0.78 (4H, m).

Intermedio F

Ácido 6-cloro-5-(fenilsulfonamido)piridin-3-il borónico

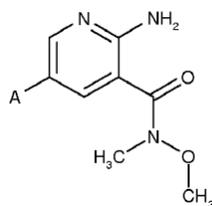
- 25 Etapa 1

30 Una solución de DMAP (0.012 g, 0.096 mmol), 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0.2 g, 0.96 mmol) y benceno sulfonil cloruro (0.61 ml, 4.8 mmol) en piridina (0.16 ml, 1.92 mmol) se calienta a 50 °C, durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se absorbe sobre sílica. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 10-20% de EtOAc en iso-hexano) produce la N-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-bencenosulfonamida como un sólido de color blanco. $[M+H]^+$ 347.

Etapa 2

35 Se adiciona borato de triisopropilo (5.69 ml, 24.7 mmol) a una solución de N-(5-Bromo-2-cloro-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (1 g, 2.87 mmol) en THF anhidro (25 ml) con argón, y la solución resultante se enfría a -78 °C. Se adiciona gota a gota, una solución 1.6 M de n-butil litio en hexanos (5.39 ml, 8.63 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La reacción se agita a -78 °C, durante 50 minutos. La reacción se apaga con NaCl sat. ac. (20 ml) a -78 °C y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente y se lava con EtOAc. La capa acuosa se concentra *in vacuo*, y el residuo se disuelve en HCl 2.5M, y el producto se extrae en EtOAc, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo. $[M+H]^+$ 313.

A continuación, se muestran en la Tabla X los siguientes intermedios de fórmula (G),



su método de preparación que se describe a continuación.

Intermedio	A	M/s MH+
GA		377
GB		306

Intermedio GA

5 2-amino-5-(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

Etapas 1

10 A una solución de ácido 2-amino-5-bromo nicotínico (1 g, 4.6 mmol) en DMF (15 ml), se le adiciona EDC clorhidrato (1.06 g, 5.53 mmol), HOBt (0.747 g, 5.53 mmol), diisopropiltilamina (2 ml, 11.5 mmol) y N-metoxi-N-metilamina clorhidrato (0.54 g, 5.53 mmol), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra *in vacuo*, y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con NaHCO₃ sat. ac., se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% de etanol en DCM) produce la 2-amino-5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida.

Etapas 2

15 Una suspensión de 2-Amino-5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (0.2 g, 0.77 mmol), N-ciclopropilo 3-boronobencenosulfonamida (0.2 g, 0.84 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.063 g, 0.077 mmol) en Na₂CO₃ 2M (1 ml) y DME (3 ml) se calienta a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se somete a cromatografía de columna (Isolute™ C18, 0-100% de MeCN en agua - 0.1% de TFA). Todo el acetonitrilo se elimina *in vacuo*, y la solución acuosa remanente se ajusta a pH básico utilizando NaHCO₃. El producto se extrae en DCM, y se seca (MgSO₄). La concentración y secado *in vacuo* a 40 °C produce el compuesto base. [M+H]⁺ 726

20 **Intermedio GB**

2-Amino-5-(3-cloro-5-metil-fenil)-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

Este compuesto se puede preparar de manera análoga a la 2-amino-5-(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (Intermedio GA), [M+H]⁺ 698, sustituyendo la N-ciclopropil 3-boronobencenosulfonamida con ácido 4-cloro-2-metilfenil borónico.

25 **Intermedio H**

(2-Amino-5-bromo-piridin-3-il)-piridin-3-il-metanona

Etapa 1

TMEDA (2.54 ml, 16.8 mmol) se adiciona a una solución de pivaloilamino piridina (1 g, 5.6 mmol) en éter dietílico (40 ml), y la solución resultante se enfría a - 70 °C. Una solución de N-Butil litio 2.5M en hexanos (6.73 ml, 16.8 mmol) se adiciona gota a gota a la solución, que gira a color de amarillo oro. La solución se deja calentar a - 20 °C y se agita a esta temperatura por 2 horas. La solución se enfría a - 70 °C y se adiciona una solución de piridina-3-carbaldehído (1.16 ml, 12.3 mmol) en THF (20 ml) y la suspensión resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se adiciona H₂O y las fases se separan, la fase acuosa se lava con DCM, y las fases orgánicas combinadas, y se concentran *in vacuo* para proveer un aceite de color amarillo. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 70-100% de EtOAc en iso-hexano), y secado *in vacuo* a 45 °C durante la noche produce la N-[3-(hidroxil-piridin-2-il-metil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida [M+H]⁺ 286.

Etapa 2

Una suspensión de N-[3-(hidroxil-piridin-2-il-metil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (0.73 g, 2.55 mmol) y MnO₂ (1.11 g, 12.76 mmol) en tolueno (15 ml) se calienta a reflujo, durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra caliente a través de Celite®, que se lava con más tolueno. La concentración *in vacuo*, seguida por purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 50-100% de EtOAc en es-hexano) y se seca *in vacuo* a 45 °C, durante la noche produce la 2,2-dimetil-N-[3-(piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-propionamida como un sólido de color blanco [M+H]⁺ 284.

Etapa 3

Una solución de 2,2-dimetil-N-[3-(piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-propionamida (0.225 g, 0.79 mmol) en HCl 3M (10 ml) se calienta a reflujo, durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajusta a básico con NaOH 2M. El producto se extrae en DCM, se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo* para proveer un sólido de color amarillo. El secado *in vacuo* a 45 °C, durante la noche produce la (2-Amino-piridin-3-il)-piridin-3-il-metanona [M+H]⁺ 200.

Etapa 4

La (2-amino-piridin-3-il)-piridin-3-il-metanona (0.13 g, 0.65 mmol) se disuelve en ácido acético glacial (6 ml). Se adiciona Na₂CO₃ (0.075 g, 0.72 mmol). Después de que la evolución de gas ha terminado, se adiciona gota a gota una solución de bromo (0.025 ml, 0.49 mmol) en ácido acético (3 ml). Se adiciona Na₂CO₃ (0.075 g, 0.72 mmol), seguido por una segunda solución de bromo (0.025 ml, 0.49 mmol) en ácido acético (3 ml). La suspensión de color amarillo resultante se dejó en agitación, durante 2 horas. La reacción se apaga vertiéndola sobre agua congelada (150 ml), y se neutraliza utilizando NaHCO₃. El producto se extrae con EtOAc y se seca (MgSO₄). La concentración *in vacuo* proporciona un aceite, el cual se tritura con metanol para producir el compuesto base [M+H]⁺ 277.

Intermedio I

(3-Amino-6-bromo-5-metil-pirazin-2-il)-fenil-metanona

Etapa 1:

7-Metil-piridina-2,4-diol (preparada por el procedimiento de "Synthesis of 2,6-Disubstituted pyrazines and Related Derivates.", Sharefkin, D. M. J. Am. Chem. Soc., 1959, 345) (4 g, 22.5 mmol) se suspende en una solución de NaOH (2.17 g, 53 mmol) en H₂O (20 ml), en un autoclave, y la mezcla se calienta a 150 °C, durante 3 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a pH 2.5, mediante la adición lenta de HCl 6M (98 ml). La suspensión resultante se enfría en un refrigerador por 1.5 horas, y a continuación el sólido se recolecta por filtración, se lava con H₂O fría, y MeOH, y se seca *in vacuo* para producir el ácido 3-amino-5-metil-pirazin-2- carboxílico como un sólido de color beige. [M+H]⁺ 154

Etapa 2

Se disuelve ácido 3-amino-5-metil-pirazin-2- carboxílico (0.48 g, 3.12 mmol) en DMF anhidro (10 ml) bajo N₂. La solución de color marrón se enfría a 0 °C, y se adiciona diisopropiletilamina (1.48 ml, 7.9 mmol), EDC.HCl (0.75 g, 3.8 mmol), HOBt (0.58 g, 3.8 mmol) y N,O-dimetoxihidroxilamina clorhidrato (0.37 g, 3.8 mmol) y la reacción se agita a 0 °C, durante 1 hora y a temperatura ambiente, por 4 horas. El solvente se concentra *in vacuo*, y el residuo se diluye con EtOAc y NaHCO₃ ac.. Las fases se separan y la capa acuosa se lava con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-5% de MeOH en DCM) produce el ácido 3-amino-5-metil-pirazin-2-carboxílico metoxi-metil-amida como un sólido de color amarillo pálido. [M+H]⁺ 197.

Etapa 3

Se disuelve la metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-5-metil-pirazin-2-carboxílico (0.3 g, 1.53 mmol) en THF anhidro (30 ml) bajo N₂. La solución de color amarillo clara se enfría a -78 °C, y se adiciona una solución 1M de bromuro de fenilmagnesio en THF (7.6 ml, 7.6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a -78 °C, durante 1 hora, y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente y se agita por otras 2.5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre NaHCO₃ ac. y EtOAc. Las fases se separan y la capa acuosa se lava con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 0-7% de MeOH en DCM) produce la (3-amino-5-metil-pirazin-2-il)-fenil-metanona como un sólido de color amarillo. [M+H]⁺ 214.

Etapa 4

Se disuelve carbonato de potasio (0.23 g, 1.64 mmol) en ácido acético glacial (5 ml, 1.64 mmol) y se adicionan (3-amino-5-metil-pirazin-2-il)-fenil-metanona (0.17 g, 0.82 mmol) y bromo (0.055 ml, 1.07 mmol). La solución de color amarillo resultante se agita a temperatura ambiente, por 1.5 horas. El solvente se elimina *in vacuo*, y el residuo se suspende en DCM, se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra y se seca *in vacuo* para producir el compuesto base como un sólido de color amarillo. [M+H]⁺ 292.

15 Intermedio J

Ácido 5-(trifluorometil)piridin-3-il borónico

Se adiciona trietilborato (24 ml, 139 mmol) a una solución de 3-bromo-5-trifluorometilpiridina (30 g, 133 mmol) en THF (300 ml) y la solución de color amarillo pálido resultante se enfría a -78 °C. Una solución de n-butil litio 1.6 M en hexanos (97 ml, 139 mmol) se adiciona con cánula gota a gota durante 40 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Una vez que la adición se completa, la mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita por 1 hora. Se adiciona HCl 1M (200 ml) y la mezcla de reacción se agita por 15 minutos. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con HCl 1M (200 ml). Las capas acuosas se combinan y se lavan con EtOAc (2 x 250 ml). El pH de la fase acuosa se ajusta mediante la adición de NaOH 2M, y se extrae con EtOAc (2 x 250 ml). La concentración *in vacuo* proporciona un sólido, que se recristaliza a partir de EtOAc/iso-hexano para producir el compuesto base como un sólido de color amarillo [M+H]⁺ 192.

Intermedio K

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina

El compuesto base se prepara por el procedimiento de "PI-3 Kinase inhibitors and methods of their use". Ni, Zhi-Jie; Pecchi, Sabina; Burger, Matthew; Han, Wooseok; Smith, Aaron; Atallah, Gordana; Bartulis, Sarah; Frazier, Kelly; Verhagen, Joelle; Zhang, Yanchen; Iwanowicz, Ed; Hendrickson, Tom; Knapp, Mark; Merritt, Hanne; Voliva, Charles; Wiesmann, Marion; Legrand, Darren Mark; Bruce, Ian; Dale, James; Lan, Jiong; Levine, Barry; Costales, Abran; Liu, Jie; Pick, Teresa; Menezes, Daniel. (Novartis) PCT Int. Appl. (2007), 236 pp. WO 2007/095591.

Intermedio L

1-(6-Bromo-2,3-dihidro-inol-1-il)-etanona

El compuesto se prepara por el procedimiento de "Hydroxylation and bromination of indoline and tetrahydroquinoline in superacids". Berrier, C.; Jacquesy, J. C.; Jouannetaud, M. P.; Renoux, A. New Journal of Chemistry (1987), 11(8-9), 605-9.

Intermedio M

3-Cloro-5-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-ilamina

40 Etapa 1

A 2,3-dicloro-pirazina (18 g, 120.82 mmol), se le adiciona hidróxido de amonio (50 ml, 1280 mmol) y la mezcla de reacción se calienta en el microondas a 140°C, durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lava con agua para producir la 3-cloro-pirazin-2-ilamina.

Etapa 2

3-Cloro-pirazin-2-ilamina (0.750 g, 5.79 mmol) se suspende en ácido acético (7 ml) con agitación a temperatura ambiente y se adiciona carbonato de sodio (0.675 g, 6.37 mmol). Cuando todo el gas ha evolucionado, se adiciona gota a gota bromo (0.171 ml, 3.34 mmol) en ácido acético (4 ml). Se adiciona carbonato de sodio (0.675 g, 6.37 mmol) y se produce un gas. Una vez que todo el gas se ha desarrollado, se adiciona bromo (0.171 ml, 3.34 mmol) en ácido acético (4 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, por 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre agua congelada y se deja en agitación por 30 minutos. Se forma una suspensión de color amarillo pálido. Este sólido se filtra completamente y se aclara con agua fría para proporcionar la 5-bromo-3-cloro-pirazin-2-ilamina.

Etapa 3

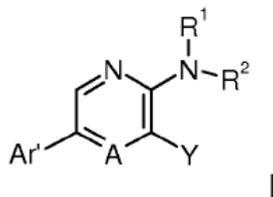
10 Se agitan juntos 5-bromo-3-cloro-pirazin-2-ilamina (0.600g, 2.88 mmol), ácido 2-metil-5-(N-morfolinilsulfonyl)fenil borónico (0.821 g, 2.88 mmol), complejo 1,1'BIS(difenilfosfino-ferroceno)dicloropaldio (II) con DCM (0.118 g, 0.14 mmol), Na₂CO₃ 2N (aq.) (5 ml) y DME (15 ml) a 100°C, durante 1 hora. El producto se purifica por medio de cromatografía de fase reversa y la evaporación de las fracciones limpias produce un sólido de color crema. El sólido se disuelve en DCM (100 ml) y se lava con NaOH 2N (aq.) (50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el solvente se evapora para producir un semi-sólido de color naranja. Este se disuelve en acetato de etilo (10 ml) y se adiciona iso-hexano. Se forma un precipitado y se filtra completamente para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema. [M+H]⁺ 410.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

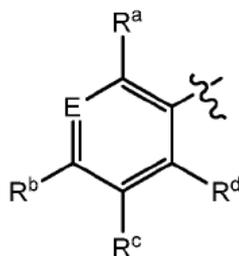
5 R^1 y R^2 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

Y se selecciona de -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, -O(CH₂)_a -arilo, -O(CH₂)_b -heteroarilo, -C(O)alquilo C₁-C₆, -C(O)- cicloalquilo C₃-C₈, -C(O)-alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, -C(O)arilo, y -C(O) heteroarilo, cuando los sistemas del anillo cicloalquilo, arilo y heteroarilo cada uno se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X;

10 A es N;

La Lista X se representa por hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₆, -O- cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₈, cuando cada uno de los grupos alquilo opcionalmente se sustituyen por uno o más halógeno, hidroxilo, -o ciano;

Ar' es un grupo



15

en donde

E es N o CR^e;

R^a se selecciona de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆ y -O-haloalquilo C₁-C₆;

R^b se selecciona de H, -NR⁴⁰R⁴¹, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ y -OH;

20 R^c es S(O)₂R⁴⁵, en donde R⁴⁵ es -NHR⁴³ o heterociclilo;

R^d se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

R^e se selecciona de H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y halo;

R⁴⁰, R⁴² y R⁴⁴ cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

25 R⁴¹ y R⁴³ cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃- cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃-arilo, alquilo C₁-C₃-heterociclilo, arilo, heterociclilo, C(O)alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃, en donde el anillo cicloalquilo opcionalmente se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH y -NH₂;

a y b son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3; y

heterociclilo es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros, el cual opcionalmente se sustituye por uno o más grupos seleccionados de -OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₃.

- 5 **2.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y se selecciona de -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₈, -C(O) arilo y -C(O) heteroarilo, cuando el -C(O)-arilo, -C(O)- cicloalquilo C₃-C₈, y -C(O)-heteroarilo cada uno se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X.
- 3.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Y se selecciona de -C(O)- cicloalquilo C₃-C₈, -C(O)-arilo y -C(O)-heteroarilo, cuando el -C(O)-arilo, -C(O)- cicloalquilo C₃-C₈, y -C(O)-heteroarilo cada uno se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de la Lista X.
- 10 **4.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el arilo es fenilo y el heteroarilo se selecciona de los grupos heteroaromáticos que contienen nitrógeno de 5- y 6- miembros.
- 5.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 15 N-{5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-piridin-3-il}-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
- {3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-4-metil-fenil}-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida,
- 20 {3-Amino-6-[4-metoxi-3-morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-bencil-4-metil-bencenosulfonamida,
- N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-bencil}-metanosulfonamida,
- {3-Amino-5-metil-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-fenil-metanona,
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-fenil-metanona,
- 25 3-(5-Amino-6-benzoil-pirazin-2-il)-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona,
- {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
- 30 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-4-trifluorometil-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
- 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-5-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- {3-Amino-6-[5-morfolina-4-sulfonil]-piridin-3-il]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,

- {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[3-(4-ciclopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 {3-Amino-6-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}piridina-3-il-metanona,
 5 {3-Amino-6-[2,4-difluoro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 (3-Amino-6-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil]-pirazin-2-il)-piridin-3-il-metanona,
 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida,
 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclobutil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 10 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 {3-amino-6-[4-cloro-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 15 {3-Amino-6-[4-cloro-3-(4-isopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,
 3-[5-Amino-6-(4-fluoro-benzoil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[2-metil-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-ciclopropil-metanona,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-ciclopropilmetil-2,4-difluoro-bencenosulfonamida,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 20 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-N-(2-metoxi-etil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida,
 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
 5-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-2,4-difluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
 3-(5-Amino-6-ciclopropanocarbonil-pirazin-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 {3-Amino-6-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-pirazin-2-il}-piridin-3-il-metanona,
 25 5-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida, y
 N-{3-[5-Amino-6-(piridina-3-carbonil)-pirazin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida, o
 una sal de este farmacéuticamente aceptable.
- 6.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 **7.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizar como un medicamento.
- 8.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o el uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde las condiciones se seleccionan de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, shock séptico, trastornos proliferativos tales como el cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto después del trasplante, la diabetes, el accidente cerebrovascular, la obesidad y la reestenosis.