

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 940**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 08862089 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2229391**

54 Título: **Compuestos de pirido[2,3-b]pirazina 8-sustituida y su uso**

30 Prioridad:

19.12.2007 US 15019 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2014

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(50.0%)
Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB y
INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL
CANCER HOSPITAL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SPRINGER, CAROLINE JOY;
NICULESCU-DUVAZ, DAN;
NICULESCU-DUVAZ, ION;
MARAIS, RICHARD;
SUIJKERBUIJK, BARTHOLOMEUS MARINUS
JOSEPHUS MARIE;
ZAMBON, ALFONSO;
NOURRY, ARNAUD y
MENARD, DELPHINE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 520 940 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirido[2,3-b]pirazina 8-sustituída y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece generalmente al campo de compuestos terapéuticos para tratar trastornos proliferativos, cáncer, etc., y más específicamente a determinados compuestos pirido[2,3-b]-pirazin-8-sustituídos, como se describen en el presente documento o, que, entre otras cosas, inhiben la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). La presente invención también pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF), para inhibir la actividad tirosina quinasa receptora (RTK), para inhibir la proliferación celular, y en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se mejoran mediante la inhibición de RAF, RTK, etc., trastornos proliferativos tales como cáncer (por ejemplo, cáncer colorrectal, melanoma), etc.

15 **Antecedentes**

Se citan en el presente documento un número de patentes y publicaciones para describir en más detalle y divulgar la invención y el estado de la técnica al que la invención pertenece.

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros.

Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más tales vehículos, y similares.

Los intervalos se expresan normalmente como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otra realización incluye desde el un valor particular y/o el otro valor particular. Análogamente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", debe entenderse que el valor particular forma otra realización.

La divulgación incluye información que puede ser útil para entender la presente invención. No se admite que cualquier información proporcionada en el presente documento es técnica anterior relevante para la presente invención reivindicada, o que cualquier publicación citada específica o implícitamente sea técnica anterior.

40 **RAF, trastornos proliferativos y cáncer**

Se considera que las mutaciones en genes que controlan directa o indirectamente el crecimiento y diferenciación celular son la principal causa del cáncer. Los tumores malignos se desarrollan mediante una serie de cambios por etapas, progresivos que conducen a la pérdida del control del crecimiento, característica de las células cancerosas, es decir, proliferación continua no regulada, la capacidad para invadir los tejidos adyacentes, y la capacidad para metastatizar a diferentes órganos. Estudios *in vitro* cuidadosamente controlados han ayudado a definir los factores que caracterizan el crecimiento de células normales y neoplásicas y han conducido a la identificación de proteínas específicas que controlan el crecimiento y diferenciación celular.

RAF es una diana principal aguas abajo para la GTPasa ras y media la activación de la cascada de MAP quinasa que consiste en raf-MEK-ERK. ERK activada es una quinasa que se dirige a continuación a un número de proteínas responsables para mediar, entre otras cosas, el crecimiento, supervivencia y funciones transcripcionales de la vía. Estas incluyen los factores de transcripción ELK1, C-JUN, la familia Ets (incluyendo Ets 1, 2 y 7), y la familia FOS. La vía de transducción de señal ras-raf-MEK-ERK se activa en respuesta a muchos estímulos celulares incluyendo factores de crecimiento como EGF, PDGF, KGF etc. Debido a que la vía es una diana principal para la acción de factor de crecimiento, se ha descubierto que la actividad de raf-MEK-ERK está regulada positivamente en tumores dependientes de varios factores. La observación de que aproximadamente el 20 % de todos los tumores han sufrido una mutación activante en una de las proteínas ras indica que la vía es importante más ampliamente en la tumorigénesis. Hay cada vez más pruebas de que mutaciones activantes en otros componentes de la vía también suceden en tumores humanos. Esto es cierto para RAF.

La familia de oncogenes RAF incluye tres genes elevadamente conservados llamados A-RAF, B-RAF y C-RAF (también llamado *Raf-1*). Los genes RAF codifican proteína quinasas que se cree que juegan papeles reguladores importantes en procesos de transducción de señales que regulan la proliferación celular. Los genes RAF codifican proteína quinasas serina-treonina específicas elevadamente conservadas, que se reclutan en la membrana plasmática después de la unión directa a las proteínas de unión al nucleótido pequeño de guanina de Ras y este es el suceso desencadenante en la activación de RAF. Loas proteínas RAF son parte de una vía de transducción de señales que se

- 5 cree que consiste en tirosina quinasas receptoras, p21 Ras, proteínas quinasas de RAF, quinasas Mek1 (activador de ERK o MAPKK) y quinasas ERK (MAPK), que finalmente fosforilan varios sustratos celulares, incluyendo factores de transcripción. La señalización a través de esta vía puede mediar en la diferenciación, proliferación o transformación oncogénica en diferentes contextos celulares. Por tanto, se cree que las quinasas de RAF juegan un papel fundamental en la vía de transducción de señales celulares normales, acoplado una multitud de factores de crecimiento a su efecto neto, proliferación celular. Debido a que las proteínas RAF se dirigen aguas abajo de efectores de función de proteína ras, las terapias dirigidas contra quinasas de RAF se cree que son útiles en el tratamiento de tumores dependientes de ras.
- 10 Las quinasas RAS se regulan y expresan diferencialmente; C-RAF es la más extensamente caracterizada y se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares que se han examinado. A-RAF y B-RAF también parecen ser ubicuas, pero se expresan en mayor cantidad en tejidos urogenitales y cerebrales, respectivamente. Debido a que B-RAF se expresa en gran cantidad en tejidos neuronales, se pensó que estaba limitada a estos tejidos, pero desde entonces se ha descubierto que se expresa más ampliamente. Aunque todas las proteínas RAF pueden unirse a Ras activo, B-raf se activa con más fuerza por Ras oncogénico, y puede ser la diana primaria de Ras oncogénico en células transformadas.
- 15 Pruebas recientes indican que la activación mutacional de B-raf se encuentra en un número de distintos tumores incluyendo más del 65 % de melanomas malignos, más del 10 % de cánceres colorrectales (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, págs. 949-954; Rajagopalan, H. et al., 2002, Nature, Vol. 418, pág. 934), cánceres ováricos (Singer, G., et al., 2003, J. Natl. Cancer Inst. Vol. 95, págs. 484-486) y cánceres papilares de tiroides (Brose, M., et al., 2002, Cancer Res., Vol. 62, págs. 6997-7000; Cohen, Y., et al., 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, págs. 2876-2878). Se han identificado varias mutaciones de B-RAF diferentes en diferentes tumores siendo la más común una mutación de V600E en el denominado bucle de activación del dominio de quinasa (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, págs. 949-954).
- 20 Otras mutaciones de B-RAF encontradas asociadas con cánceres humanos pueden no activar necesariamente B-RAF directamente, pero regulan positivamente la actividad de la vía ras-raf-MEK-ERK mediante mecanismos que no entienden por completo, pero puede incluir la interacción con otras isoformas de RAF, tales como A-RAF (Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, págs. 855-867). En dichos casos, la inhibición de actividad de RAF puede ser un objetivo beneficioso en el tratamiento del cáncer.
- 30 Además de la unión entre B-RAF y determinados cánceres, hay una cantidad de pruebas significativa que indican que una inhibición más amplia de la actividad de RAF puede ser beneficiosa como terapia antitumoral. Bloquear la vía a nivel de B-RAF puede ser efectivo para contrarrestar la regulación positiva de esta vía causada por mutaciones de ras tumorigénicas y también en tumores que responden a la acción de factor de crecimiento a través de su vía. Las pruebas genéticas en *Drosophila* y *C. elegans* indica que los homólogos de RAF son esenciales para acciones dependientes de ras en la diferenciación (Dickinson, B., et al., 1993, Nature, Vol. 360, págs. 600-603). La introducción de MEK constitutivamente activo en células NIH3T3 puede tener una acción transformante, mientras que la expresión de proteínas MEK negativas dominantes puede suprimir la tumorigenicidad de líneas celulares transformadas de ras (Mansour, S.J., et al., 1994, Science, Vol. 265, págs. 966-970; Cowley, S., et al., 1994, Cell, Vol. 77, págs. 841-852). La expresión de una proteína de raf negativa dominante se ha descubierto que inhibe la señalización dependiente de ras ya que tiene supresión de expresión de raf usando una construcción de oligonucleótido antisentido (Koch, W., et al., 1991, Nature, Vol. 349, págs. 426-428; Bruder, T.T., et al., 1992, Genes and Development, Vol. 6, págs. 545-556).
- 45 Esta y otras pruebas sugieren que la inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) puede ser beneficiosa en el tratamiento de cáncer, y que la inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) puede ser particularmente beneficiosa en aquellos cánceres que contienen una mutación de B-raf activada de manera constitutiva.
- 50 La vía de raf-MEK-ERK funciona aguas abajo de varios receptores y estímulos, lo que indica un papel amplio en la regulación de la función celular. Por este motivo, los inhibidores de RAF pueden ser útiles en otros estados de enfermedad que se asocian con la regulación positiva de señalización a través de esta vía. La vía de raf-MEK-ERK también es un componente importante de la respuesta normal de células no transformadas a la acción de factor de crecimiento. Por lo tanto, los inhibidores de RAF pueden ser útiles en enfermedades en las que hay una proliferación inapropiada o excesiva de tejidos normales. Estos incluyen, pero sin limitación, glomerulonefritis y psoriasis. La vía de señalización celular de la que RAF es parte también se ha implicado en trastornos inflamatorios caracterizados por la proliferación de linfocitos T (activación y crecimiento de linfocitos T), como el rechazo a injertos de tejidos, choque por endotoxinas, y nefritis glomerular.
- 55 Se ha demostrado que RAF (por ejemplo, B-RAF) es una diana terapéutica válida en trastornos hiperproliferativos tales como cáncer. Las versiones activadas de RAF (por ejemplo, B-RAF) son capaces de transformar células de mamífero, permitiéndolas adquirir las características de células cancerosas y el crecimiento de estas células se hace dependiente de la proteína RAF mutante (por ejemplo, B-RAF). La inhibición de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) en líneas celulares de cáncer que expresan las formas mutantes de RAF (por ejemplo, B-RAF) bloquea su crecimiento y en última instancia induce su muerte.
- 60
- 65

Angiogénesis

Las enfermedades proliferativas crónicas se acompañan normalmente de angiogénesis profunda, que puede contribuir a o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejido mediante la proliferación invasiva de vasos sanguíneos. (Folkman, 1997, EXS, Vol. 79, págs. 1-81; Folkman, 1995, Nature Medicine, Vol. 1, págs. 27-31; Folkman y Shing, 1992, J. Biol. Chem., Vol. 267, pág. 10931),

La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo o reemplazo de nuevos vasos sanguíneos, o neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico mediante el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no sucede, por lo general, en la mayor parte de los tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruación y curación de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en artritis, nuevos vasos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash y Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., Vol. 51, pág. 919). En la diabetes (y en varias enfermedades oculares distintas), nuevos vasos invaden la mácula o retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera (Brooks et al., 1994, Cell, Vol. 79, pág. 1157). El proceso de aterosclerosis se ha relacionado con angiogénesis (Kahlon et al., 1992, Can. J. Cardiol., Vol. 8, pág. 60). Se ha descubierto que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de angiogénesis (Folkman, 1992, Cancer Biol., Vol. 3, pág. 65; Denekamp, 1993, Br. J. Rad., Vol. 66, pág. 181; Fidler y Ellis, 1994, Cell, Vol. 79, pág. 185).

El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en enfermedades importantes se ha acompañado por investigación para identificar y desarrollar inhibidores de angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican de manera general el respuesta a dianas discretas en la cascada de angiogénesis, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis sucede en varios estados y se están llevando a cabo esfuerzos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estos varios estados.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de angiogénesis, trabajando mediante diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y metástasis (O'Reilly et al., 1994, Cell, Vol. 79, pág. 315; Ingber et al., 1990, Nature, Vol. 348, pág. 555), enfermedades oculares (Friedlander et al., 1995, Science, Vol. 270, pág. 1500), artritis (Peacock et al., 1992, J. Exp. Med. Vol. 175, pág. 1135; Peacock et al., 1995, Cell. Immun. Vol. 160, pág. 178) y hemangioma (Taraboletti et al., 1995, J. Natl. Cancer Inst. Vol. 87, pág. 293).

RTK

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son importantes para la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de células. Estas moléculas transmembrana consisten característicamente de un dominio de unión a ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular. La unión de ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de tirosina quinasa asociada a receptor que conduce a la fosforilación de restos de tirosina en tanto el receptor como otras proteínas intracelulares, lo que conduce a varias respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias de RTK distintas, definidas por homología de secuencia de aminoácidos.

FGFR

La familia de polipéptidos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) regula un conjunto diverso de funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, cicatrización de heridas, diferenciación celular y angiogénesis, y desarrollo. El crecimiento celular tanto normal como maligno así como la proliferación están afectados por cambios en la concentración local de estas moléculas de señalización extracelular, que actúan como factores autocrinos así como paracrinos. La señalización autocrina de FGF puede ser particularmente importante en la progresión de cánceres dependientes de hormonas esteroideas y para un estado independiente de hormonas (Powers et al., 2000, Endocr. Relat. Cancer, Vol. 7, págs. 165-197).

Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factores de crecimiento, y hay un potencial para la activación aberrante de señalización dependiente de FGF en cáncer de páncreas humano (Ozawa et al., 2001, Teratog. Carcinog. Mutagen., Vol. 21, págs. 27-44).

Los dos miembros prototípicos son factor ácido de crecimiento de fibroblastos (aFGF o FGF1) y factores básicos de crecimiento de fibroblastos (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros distintos de la familia de FGF. La respuesta celular a FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos de tirosina quinasa transmembrana de elevada afinidad numerados de 1 a 5 (FGFR-1 a FGFR-4). Tras la unión al ligando, los receptores dimerizan y auto o transfosforilan restos de tirosina citoplásmicos específicos para transmitir una señal intracelular que en último lugar alcanza a efectores de factor de transcripción nuclear.

La disrupción de la vía de FGFR-1 debe afectar a la proliferación de células tumorales ya que esta quinasa está activada en varios tipos de tumor además de proliferar células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR-1 en la vasculatura asociada a tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

5 FGFR-2 tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por los ligandos de factor de crecimiento de queratinocitos. FGFR-2 también propaga los efectos osteogénicos de FGF durante el crecimiento y diferenciación de osteoblastos. Las mutaciones en FGFR-2, que conducen a alteraciones funcionales complejas, mostraron inducir osificación anormal de las suturas craneales (cranosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembranoso. Por ejemplo, en el síndrome de
10 Apert (AP), caracterizado por una osificación de la sutura craneal prematura, la mayor parte de los casos están asociados a mutaciones puntuales que engendran una ganancia de función en FGFR-2 (Lemonnier et al., 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, págs. 832-845).

Varias anomalías graves en el desarrollo esquelético humano, incluyendo síndromes de Apert, Crouzon,
15 Jackson-Weiss, gyrata de cutis de Beare-Stevenson, y Pfeiffer se asocian con la aparición de mutaciones en FGFR-2. La mayoría, si no todos los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) también están causados por la mutación *de novo* del gen de FGFR-2 (Meyers et al., 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, págs. 491-498; Plomp et al., 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251), y se ha demostrado recientemente que las mutaciones en FGFR-2 rompen una de las reglas cardinales que gobiernan la especificidad de ligandos. A saber, dos formas empalmadas de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse y ser activadas por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los
20 fenotipos graves de estos síndromes dan como resultado la activación ectópica dependiente de ligando de FGFR-2 (Yu et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Vol. 97, págs. 14536-14541).

25 Las mutaciones activantes en la tirosina quinasa receptora de FGFR-3 tales como traslocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales producen receptores de FGFR-3 desregulados constitutivamente activos que se han relacionado con mieloma múltiple y con carcinomas de vejiga y cuello de útero (Powers, C.J., et al., 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 165). Por consiguiente, la inhibición de FGFR-3 puede ser útil en el tratamiento de mieloma múltiple, y carcinomas de vejiga y cuello de útero.

30 VEGFR

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. También se ha relacionado a VEGF con una angiogénesis inadecuada
35 (Pinedo, H.M., et al., 2000, The Oncologist, Vol. 5 (90001), págs. 1-2). Los VEGFR son proteínas tirosina quinasa (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de restos tirosil específicos en proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. (Wilks, A.F., 1990, Progress in Growth Factor Research, Vol. 2, págs. 97-111; Courtneidge, S.A., 1993, Dev. Supp.I, págs. 57-64; Cooper, J.A., 1994, Semin. Cell Biol., Vol. 5 (6), págs. 377-387; Paulson, R.F., 1995, Semin. Immunol., Vol. 7 (4), págs. 267-277; Chan, A.C., 1996, Curr. Opin. Immunol., Vol. 8 (3), págs. 394-401).

Se han identificado tres receptores de PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1 o KDR), y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T., et al.,
45 1995, J. Cell Biol., Vol. 129, págs. 895-898).

VEGFR-2 es de particular interés, el cual es una PTK receptora expresada principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 mediante VEGF es un paso crítico en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis del tumor. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para células tumorales y también puede regularse positivamente en respuesta a determinados estímulos. Uno de dichos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente tanto en el tumor como en tejidos hospedadores asociados. El
50 ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión a su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización del receptor de VEGFR y a la autofosforilación de restos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los restos de tirosina, proporcionando por tanto sitios de unión para proteínas de señalización aguas abajo de VEGFR-2 conduciendo en última instancia a la iniciación de la angiogénesis (McMahon, G., 2000, The Oncologist, Vol. 5 (90001), págs. 3-10).

La inhibición del sitio de unión al dominio de quinasa de VEGFR-2 podría bloquear la fosforilación de restos de tirosina y servir para interrumpir la iniciación de la angiogénesis.

60 TIE

La angiopoyetina 1 (Ang1), un ligando para la tirosina quinasa receptora específico de endotelio TIE-2 es un factor angiogénico novedoso (Davis et al., 1996, Cell, Vol. 87, págs. 1161-1169; Partanen et al., 1992, Mol. Cell Biol., Vol. 12, págs. 1698-1707; Patentes de los Estados Unidos con números 5.521.073, 5.879.672, 5.877.020, y 6.030.831). El
65 acrónimo TIE representa "Tirosina quinasa que contiene dominios de homología de Ig y EGF" (del inglés Tyrosine kinase containing Ig and EGF homology domains). TIE se usa para identificar a una clase de tirosina quinasa

- receptoras, que se expresan exclusivamente en células endoteliales vasculares y células hematopoyéticas tempranas. Normalmente, las quinasas receptoras de TIE se caracterizan por la presencia de un dominio EGF-like y un dominio inmunoglobulina (Ig)-like, que consiste en unidades de plegamiento extracelular, estabilizadas mediante uniones disulfuro intracatenarias (Partanen et al., 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., Vol. 237, págs. 159-172). A diferencia de VEGF, que funciona durante las etapas tempranas del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 funcionan en las etapas tardías del desarrollo vascular, es decir, durante el remodelado vascular (remodelado se refiere a la formación de un lumen vascular) y maduración (Yancopoulos et al., 1998, Cell, Vol. 93, págs. 661-664; Peters, K. G., 1998, Circ. Res., Vol. 83 (3), págs. 342-343; Suri et al., 1996, Cell, Vol. 87, págs. 1171-1180).
- 10 En consecuencia, podría esperarse que la inhibición de TIE-2 sirva para interrumpir el remodelado y maduración de vasculatura nueva iniciada por angiogénesis, por lo tanto interrumpiendo el proceso angiogénico.

Eph

- 15 La familia más larga de tirosina quinasas receptoras (RTK), la familia de Eph, y sus ligandos (efrinas), juegan papeles importantes en procesos vasculares fisiológicos y patológicos. Tanto los Eph (receptores) y efrinas (ligandos) se dividen en dos grupos, subfamilias A y B (Comité de Nomenclatura de Eph, 1997). La unión de los ligandos de efrina a receptores de Eph es dependiente de interacciones célula-célula. Se ha demostrado recientemente que las interacciones de efrinas y Eph funcionan a través de señalización bidireccional. Las efrinas que se unen a receptores de Eph inician la fosforilación en restos de tirosina específicos en el dominio citoplásmico de los receptores de Eph. En respuesta a la unión al receptor de Eph, el ligando de efrina también sufre fosforilación de tirosina, la llamada señalización "inversa" (Holland, S.J., et al., 1996, Nature, Vol. 383, págs. 722-725; Bruckner et al., 1997, Science, Vol. 275, págs. 1640-1643).
- 25 Los RTK de Eph y sus ligandos de efrina juegan papeles importantes en el desarrollo vascular embrionario. La interrupción de receptores y ligandos de Eph específicos (incluyendo efrina-B2) conduce a un remodelado, organización y aparición de vasos defectuosa que da como resultado la muerte del embrión (Wang, H.U., et al., 1998, Cell, Vol. 93, págs. 741-753; Adams, R.H., et al., 1999, Genes Dev, Vol. 13, págs. 295-306; Gale y Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, págs. 1055-1066; Helbling, P.M., et al., 2000, Development, Vol. 127, págs. 269-278). La expresión coordinada del sistema Eph/efrina determina el fenotipo de estructuras vasculares embrionarias: efrina-B2 está presente en células endoteliales (CE) arteriales, mientras que EphB4 está presente en las CE venosas (Gale y Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, págs. 1055-1066; Shin, D., et al., 2001, Dev Biol, Vol. 230, págs. 139-150). Recientemente, Eph y efrinas específicas se han relacionado con crecimiento tumoral y angiogénesis.
- 35 Se ha descubierto que los Eph y efrinas están sobreexpresados en muchos tumores humanos. En particular, se ha identificado el papel de EphB2 en el carcinoma microcítico de pulmón (Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, págs. 455-460), neuroblastomas humanos (Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, págs. 1491-1496) y cánceres colorrectales (Liu, W., et al., 2004, Brit. J. Canc., Vol. 90, págs. 1620-1626) y se ha descubierto que mayores niveles de expresión de Eph y efrinas, incluyendo EphB2, se correlacionan con tumores más agresivos y metastásicos (Nakamoto, M. y Bergemann, A.D., 2002, Microsc. Res Tech, Vol. 59, págs. 58-67).
- 40 En consecuencia, se puede esperar que la inhibición de EphB2 interrumpa la angiogénesis, y en concreto en determinados tumores donde sucede la sobreexpresión.
- 45 Los inventores han descubierto compuestos que, por ejemplo, inhiben la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) y/o son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos proliferativos, cáncer, etc.

Sumario de la invención

- 50 Un aspecto de la invención se refiere a determinados compuestos pirido[2,3-b]pirazin-8-sustituidos (citados en el presente documento como "compuestos PDP8"), como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

60 También se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

65 También se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad de tirosinas quinasas receptoras (RTK), tales como la actividad de FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, la actividad de FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3,

Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2, en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

10 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere aun compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal en la que dicho compuesto se usa en combinación con otras sustancias farmacéuticamente activas.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

25 En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF), y/o se mejora mediante la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

30 En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación tirosina quinasa receptora (RTK), y/o se mejora por la inhibición de una tirosina quinasa receptora (RTK). Los ejemplos de RTK incluyen FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2,

En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por angiogénesis inadecuada, excesiva y/o no deseada.

35 En una realización, el tratamiento es tratamiento de un trastorno proliferativo.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de melanoma.

40 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer colorrectal.

45 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica en un contenedor adecuado y/o con un empaquetado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto.

50 También se describe en el presente documento un compuesto de PDP8 *que se puede obtener* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

55 También se describe en el presente documento un compuesto de PDP8 *obtenido* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

También se describen en el presente documento intermedios novedosos, como se describen en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

60 También se describe en el presente documento el uso de dichos intermedios novedosos, como se describen en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

Como se apreciará por los expertos en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también estarán relacionadas con otro aspecto de la invención.

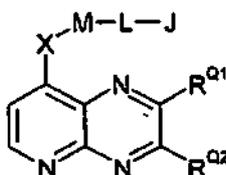
65

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 1 (AA-018) (no establecido) (5 mg/kg/día) (intraperitonealmente).
- La Figura 2 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 2 (AA-018) (no establecido) (10 mg/kg/día) (intraperitonealmente).
- 10 La Figura 3 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 3 (AA-019) (no establecido) (5 mg/kg/día) (intraperitonealmente).
- La Figura 4 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 4 (AA-019) (no establecido) (10 mg/kg/día) (intraperitonealmente).
- 15 La Figura 5 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 5 (AA-019) (no establecido) (15 mg/kg/día) (oralmente).
- La Figura 6 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 6 (AA-019) (establecido) (10/5 mg/kg/día) (intraperitonealmente).
- 20 La Figura 7 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 7 (AA-019) (establecido) (15 mg/kg/día) (oralmente).
- La Figura 8 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 8 (AA-062) (establecido) (50 mg/kg/día) (oralmente).
- 25 La Figura 9 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 9 (AA-067) (establecido) (10 mg/kg/día) (oralmente).
- 30 La Figura 10 es una gráfica del volumen tumoral relativo en función de los días desde la inoculación para el estudio *in vivo* 10 (AA-017) (establecido) (20 mg/kg/día) (oralmente).

Descripción detallada de la invención**35 Compuestos**

- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados a partir de compuestos de la siguiente fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos (por conveniencia, se hace referencia colectivamente en el presente documento como "compuestos pirido[2,3-b]pirazin-8-sustituidos" y "compuestos PDP8"):
- 40



en la que:

- 45 $-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, -OH, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; en la que:

cada $-R^1$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, $-OR^{11}$, NH_2 , $-NHR^{11}$ y $-NR^{11}_2$, en el que cada $-R^{11}$ es alquilo C_{1-3} alifático saturado;

50 cada $-R^{1X}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br y -I; y

$-NR^{RA}R^{RB}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado;

55 $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, -OH, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$; en la que:

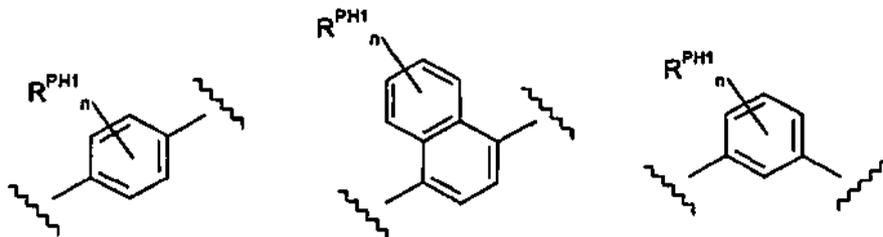
cada $-R^2$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, $-OR^{22}$, NH_2 , $-NHR^{22}$ y $-NR^{22}_2$, en el que cada $-R^{22}$ es alquilo C_{1-3} alifático saturado;

cada $-R^{2X}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br y -I; y

$-NR^{RC}R^{RD}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado;

5 -X- es independientemente -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

-M- Se selecciona independientemente entre:



en la que:

10 cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

cada R^{PH1} es independientemente F, Cl, Br, -I, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^{32}$, $-CN$, $-SH$ o $-SR^3$; ; en el que cada $-R^3$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, y cada $-R^{3Y}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático o alquino C_{2-6} alifático;

J-L- se selecciona independientemente entre:

15 $J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$,

$J-NR^{N1}-C(=Y)-$, y

20 $J-C(=Y)-NR^{N1}-$;

en la que:

cada $-R^{N1}$ es independientemente -H o alquilo C_{1-4} alifático saturado; y

cada =Y es independientemente =O o =S; y

25 -J es independientemente fenilo o heteroarilo C_{5-6} , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

30 -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, -Ar, $-L^4-Ar$,
 $-OH$, $-OR^4$, $-L^4-OH$, $-L^4-OR^4$, $-O-L^4-OH$, $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$, $-O-L^4-R^{4C}$, -OAR, $-O-L^4-Ar$,

-SH, $-SR^4$, $-CN$, $-NO_2$,

35 $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-R^N$,

$-L^4-NH_2$, $-L^4-NHR^{4SS}$, $-L^4-R^N$,

$-O-L^4-NH_2$, $-O-L^4-NHR^{4SS}$, $-O-L^4-R^N$,

$-NH-L^4-NH_2$, $-NH-L^4-NHR^{4SS}$, $-NH-L^4-R^N$,

$-NR^4-L^4-NH_2$, $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$, $-NR^4-L^4-R^N$,

en la que:

40 cada $-R^4$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{4S}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $-OH$, $-OR^{4SS}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{4SS}$, $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-N(R^{4SS})_2$, $-R^N$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{4SS}$, $-C(=O)N(R^{4SS})_2$ y $-C(=O)R^N$; cada $-R^A$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático; cada $-R^B$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;

45 cada $-R^C$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado opcionalmente sustituido, por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ y $-OCF_3$, cada $-L^4-$ es independientemente alquileno C_{1-4} alifático saturado;

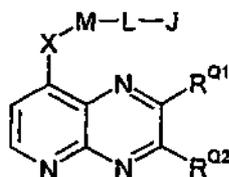
50 cada -Ar es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C_{5-6} , por ejemplo, fenilo o heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-S(=O)_2R^5$;

cada $-R^{4SS}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;

cada $-NR^{RC}R^{RD}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado; y

cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

55 En una realización, el compuesto se selecciona a partir de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

5 -R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -Cl, -OH, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB};
 en la que:

cada -R¹ es independientemente alquilo C1-6 alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OR¹¹, NH₂, -NHR¹¹ y -NR¹¹₂, en el que cada -R¹¹ es alquilo C1-3 alifático saturado; Y

10 -NR^{RA}R^{RB} es independientemente piperidino, piperazino, morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

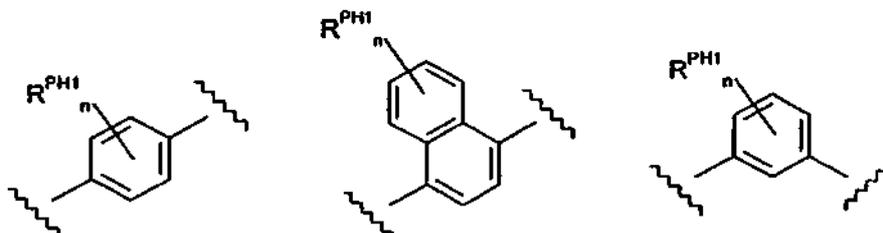
-R^{Q2} es independientemente -H, -R², -Cl, -OH, -OR², -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD;
 en la que:

15 cada -R² es independientemente alquilo C1-6 alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OR²², -NH₂, -NHR²² y -NR²²₂, en el que cada -R²² es alquilo C1-3 alifático saturado; y

20 -NR^{RC}RRD es independientemente piperidino, piperazino, morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-X- es independientemente -O- o -S-;

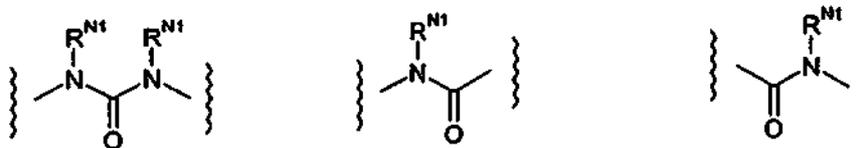
-M- se selecciona independientemente entre:



25 en las que:

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y
 cada R^{PH1} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -OH, -OR³, -SH o -SR³;
 en el que cada -R³ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

30 -L- se selecciona independientemente entre:



en las que:

cada -R^{N1} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

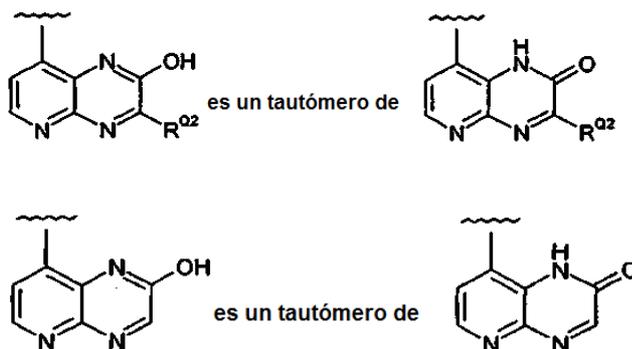
35 -J es independientemente fenilo o heteroarilo C₅₋₆, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ y -Ph, en el que cada -R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y cada -Ph denota fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃, en el que cada -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

40 El Grupo -R^{Q1}

En una realización, -R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB}.

45

- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- 5 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- 10 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- 15 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- 20 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- 25 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- 30 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- 35 En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- En una realización, $-R^{Q1}$ es independientemente $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.
- 40 En una realización, $-R^{Q1}$ es $-OH$. En este caso, la tautomerización es posible y los dos tautómeros equivalentes se muestran a continuación.



45 El Grupo $-R^{Q2}$

- En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.
- 50 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

5 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, -Cl, -OH, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

10 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, -Cl, -OH, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

15 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

20 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

25 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

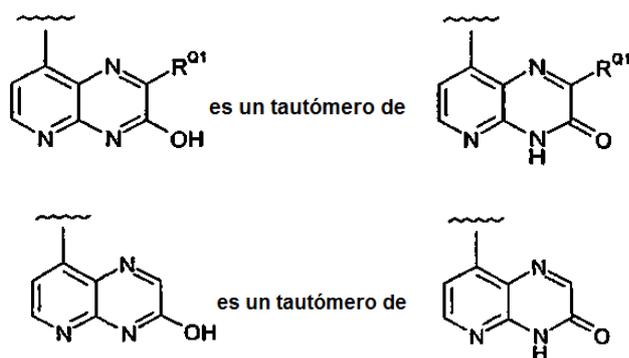
En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -OH, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

30 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -OH, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

35 En una realización, $-R^{Q2}$ es independientemente -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

En una realización, $-R^{Q2}$ es -OH. En este caso, la tautomerización es posible y los dos tautómeros equivalentes se muestran a continuación.



40 Algunas combinaciones de los grupos $-R^{Q1}$ y $-R^{Q2}$: no son ninguno -H

En una realización:

45 o

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, -OH, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{12}$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, -OH, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$;

50 o:
 $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, -OH, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{12}$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, -OH, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización:

o:

-R^{Q1} es independientemente -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y

5 -R^{Q2} es independientemente -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino;

o:

-R^{Q1} es independientemente -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y

10 -R^{Q2} es independientemente -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

Algunas combinaciones de los grupos -R^{Q1} y -R^{Q2}: Exactamente uno es -OH

15

En una realización:

o

20 - R^{Q1} es independientemente -OH; y

- R^{Q2} es independientemente -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD;

o:

25 -R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹² o -NR^{RA}R^{RB}; y

-R^{Q2} es independientemente -OH.

En una realización:

30 -R^{Q1} es independientemente -OH; y

-R^{Q2} es independientemente -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD.

En una realización:

35 - R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹² o -NR^{RA}R^{RB}; y

- R^{Q2} es independientemente -OH.

En una realización:

o:

40

- R^{Q1} es independientemente -OH; y

- R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino;

o:

45 - R^{Q1} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y

- R^{Q2} es independientemente -OH.

En una realización:

50

-R^{Q1} es independientemente -OH; y

-R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

55

En una realización

-R^{Q1} es independientemente -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y

-R^{Q2} es independientemente -OH.

60

En una realización:

o:

65 -R^{Q1} es -OH, y

-R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino

o:
 $-R^{Q1}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino, y
 $-R^{Q2}$ es -OH:

5 En una realización

$-R^{Q1}$ es -OH, y
 $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

10 En una realización

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino, y
 $-R^{Q2}$ es -OH.

15 En una realización

o:

20 $-R^{Q1}$ es -Me o $-NH_2$, y
 $-R^{Q2}$ es -OH;

o:

25 $-R^{Q1}$ es -OH, y
 $-R^{Q2}$ es -Me o $-NH_2$.

En una realización:

30 $-R^{Q1}$ es -Me o $-NH_2$ y
 $-R^{Q2}$ es -OH.

En una realización:

35 $-R^{Q1}$ es -OH y
 $-R^{Q2}$ es -Me o $-NH_2$.

En una realización:

o:

40 $-R^{Q1}$ es -OH y $-R^{Q2}$ es -H;

o

45 $-R^{Q1}$ es -H y $-R^{Q2}$ es -OH.

En una realización

50 $-R^{Q1}$ es -OH, y
 $-R^{Q2}$ es -H.

En una realización

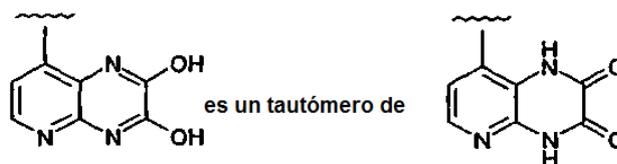
55 $-R^{Q1}$ es -H y $-R^{Q2}$ es -OH.

Algunas combinaciones de los grupos $-R^{Q1}$ y $-R^{Q2}$: Ambos son -OH-

En una realización

60 $-R^{Q1}$ es -OH y
 $-R^{Q2}$ es -OH.

En este caso, la tautomerización es posible y los dos tautómeros equivalentes se muestran a continuación.



Algunas combinaciones de los grupos $-R^{Q1}$ y $-R^{Q2}$: ninguno es -OH

5 En una realización:

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

10 En una realización:

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, -CA, $-OR^1$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

15 En una realización:

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

20 En una realización:

$-R^{Q1}$ es independientemente -H; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

25 Algunas combinaciones de los grupos $-R^{Q1}$ y $-R^{Q2}$: Ninguno es OH y ambos no son -H

En una realización:

o:

30 $-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$;

o:

35 $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización:

40 $-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización:

45 $-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización:

50 o:

$-R^{Q1}$ es independientemente -H, $-R^1$, -Cl, $-OR^1$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$;

55 o:

$-R^{Q1}$ es independientemente $-R^1$, -Cl, $-OR^1$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ o $-NR^{RA}R^{RB}$; y $-R^{Q2}$ es independientemente -H, $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{22}$ o $-NR^{RC}R^{RD}$.

En una realización

-R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -Cl, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB}. y
-R^{Q2} es independientemente -R², -Cl, -QR², -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD.

5

En una realización

-R^{Q1} es independientemente -R¹, -Cl, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB}; y
-R^{Q2} es independientemente -H, -R², -Cl, -OR², -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD.

10

En una realización

o:

15 -R^{Q1} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino o piperazino, o N-metil-piperazino; y
-R^{Q2} es independientemente -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino;

o:

20 -R^{Q1} es independientemente -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino; y
-R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, o piperazino, o N-metil-piperazino.

Los Grupos -R¹ y -R²

25 En una realización, cada -R¹, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OR¹¹, -NH₂, -NHR¹¹ y -NR¹¹₂, donde cada -R¹¹ es independientemente alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

30 En una realización, cada -R¹¹, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

En una realización, cada -R¹, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está sin sustituir.

35 En una realización, cada -R¹, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está sin sustituir.

En una realización, cada -R², si está presente es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OR²², -NH₂, -NHR²² y -NR²²₂, en el que cada -R²² es independientemente alquilo C₁₋₃ alifático saturado;

40

En una realización, cada -R²², si está presente, es independientemente -Me o -Et.

En una realización, cada -R², si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está sin sustituir.

45

En una realización, cada -R², si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está sin sustituir.

Los Grupos -R^{1X} y -R^{2X}

50

En una realización, cada -R^{1X} si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, y -I.

55 En una realización, cada -R^{1X} si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F o -Cl.

En una realización, cada -R^{1X} si está presente, es independientemente -CF₃ o -CH₂Br.

En una realización, cada -R^{1X}, si está presente, es independientemente -CF₃.

60 En una realización, cada -R^{2X}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, y -I.

En una realización, cada -R^{2X} si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F o -Cl.

65

En una realización, cada -R^{2X}, si está presente, es independientemente -CF₃ o -CH₂Br.

En una realización, cada $-R^{2X}$, si está presente, es independientemente $-CF_3$.

Los Grupos $-NR^{RA}R^{RB}$ y $-NR^{RC}R^{RD}$

5 En una realización:

$-NR^{RA}R^{RB}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado; y

10 $-NR^{RC}R^{RD}$, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización

15 $-NR^{RA}R^{RB}$ si está presente, es independientemente piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado; y

20 $-NR^{RC}R^{RD}$, si está presente, es independientemente piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

El Grupo -X-

En una realización, -X- es independientemente -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-.

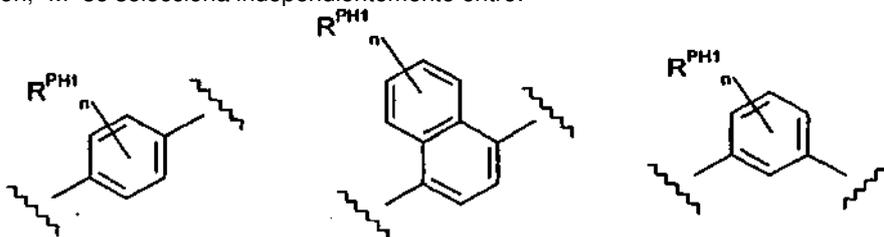
En una realización, -X- es independientemente -O- o -S-.

25 En una realización, -X- es independientemente -O-.

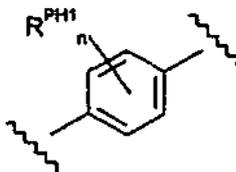
En una realización, -X- es independientemente -S-.

El Grupo -M-

30 En una realización, -M- se selecciona independientemente entre:

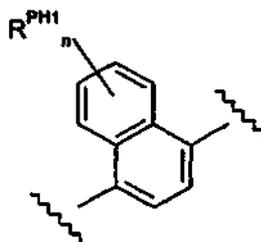


En una realización, -M- es independientemente:

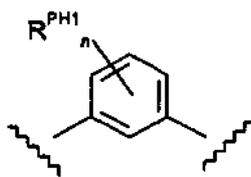


35

En una realización, -M- es independientemente:



En una realización, -M- es independientemente:

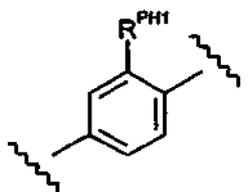


En una realización, n es independientemente 0, 1 o 2.

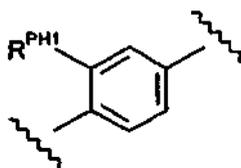
En una realización, n es independientemente 0 o 1.

- 5 En una realización, n es independientemente 0.
En una realización, n es independientemente 1.

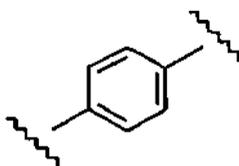
En una realización, -M- es independientemente:



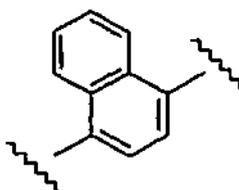
- 10 En una realización, -M- es independientemente:



En una realización, -M- es independientemente:



- 15 En una realización, -M- es independientemente:



- 20 En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^3_2$, -CN, -SH o $-SR^3$; en la que cada $-R^3$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado y cada $-R^{3Y}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático o alquinilo C_{2-6} alifático.

- 25 En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, $-R^3$, -OH, $-OR^3$, -SH o $-SR^3$; en la que cada $-R^3$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -F o $-SR^3$.

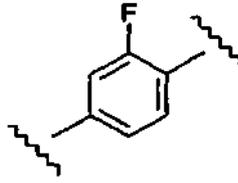
En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -F o -SMe.

En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -F.

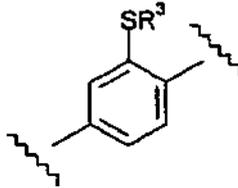
- 30 En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente $-SR^3$.

En una realización, cada $-R^{PH1}$, si está presente, es independientemente -SMe.

En una realización, -M- es independientemente:

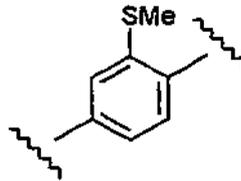


En una realización, -M- es independientemente:



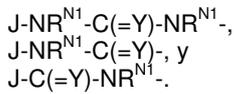
5

En una realización, -M- es independientemente:



El Grupo -L-

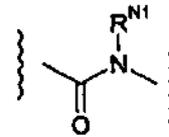
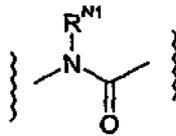
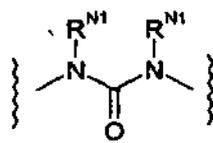
10 En una realización, J-L- se selecciona independientemente entre:



15

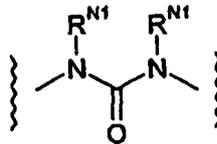
En una realización, =Y es independientemente =O.
 En una realización, =Y es independientemente =S.

En una realización, -L- se selecciona independientemente entre:

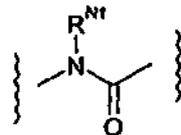


20

En una realización, -L- es independientemente:

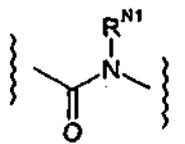


En una realización, -L- es independientemente:



25

En una realización, -L- es independientemente:



En una realización, cada $-R^{N1}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} saturado alifático.

- 5 En una realización, cada $-R^{N1}$, si está presente, es independientemente -H.

El Grupo -J

- 10 En una realización, -J es independientemente fenilo o heteroarilo C_{5-6} y está opcionalmente sustituido.
 En una realización, -J es independientemente fenilo, pirazolilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido.
 En una realización, -J es independientemente fenilo o pirazolilo, y está opcionalmente sustituido.
 15 En una realización, -J es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.
 En una realización, -J es independientemente pirazolilo, y está opcionalmente sustituido.
 En una realización, -J es independientemente 1H-pirazol-5-ilo, y está opcionalmente sustituido.
 20 En una realización, -J es independientemente piridilo y está opcionalmente sustituido.
 En una realización, -J es independientemente pirid-3-ilo, y está opcionalmente sustituido.

El Grupo -J: Sustituyentes opcionales

- 25 En una realización, -J está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 30 -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, -AR, $-L^4-AR$,
 -OH, -OR, $-L^4-OH$, $-L^4-OR^4$, $-O-L^4-OH$, $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$, $-O-L^4-R^{4C}$, -OAR, $-O-L^4-AR$,
 -SH, $-SR^4$, -CN, -NO₂,
 $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-R^N$,
 $-L^4-NH_2$, $-L^4-NHR^{4SS}$, $-L^4-R^N$,
 $-O-L^4-NH_2$, $-O-L^4-NHR^{4SS}$, $-O-L^4-R^N$,
 35 $-NH-L^4-NH_2$, $-NH-L^4-NHR^{4SS}$, $-NH-L^4-R^N$,
 $-NR^4-L^4-NH_2$, $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$, $-NR^4-L^4-R^N$,

En una realización, -J está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 40 -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, -AR, $-L^4-AR$,
 -OH, $-OR^4$, $-L^4-OH$, $-L^4-OR^4$, $-O-L^4-OH$, $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$, $-O-O-R^{4C}$, -OAR, $-O-L^4-AR$,
 $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-R^N$,
 45 $-L^4-NH_2$, $-L^4-NHR^{4SS}$, $-L^4-R^N$,
 $-O-L^4-NH_2$, $-O-L^4-NHR^{4SS}$, $-O-L^4-R^N$,
 $-NH-L^4-NH_2$, $-NH-L^4-NHR^{4SS}$, $-NH-L^4-R^N$,
 $-NR^4-L^4-NH_2$, $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ y $-NR^4-L^4-R^N$.

- 50 En una realización, -J está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^4$, -Ar, $-L^4-Ar$, -OH, $-OR^4$, -CF₃, -OCF₃, -OAr, $-O-L^4-Ar$.

En una realización, cada -Ar, si está presente, es fenilo o piridilo independientemente opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, -CF₃, -OCF₃ y $-S(=O)_2R^5$.

- 55 En una realización, -J está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^4$, -OH, $-OR^4$, -CF₃, -OCF₃ y -Ph, en la que cada $-R^4$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, y cada -Ph denota fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, -CF₃ y -OCF₃, en la que cada $-R^5$ es independientemente alquilo

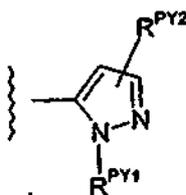
C₁₋₄ alifático saturado.

El Grupo -J: Pirazolilo sustituido

5 En una realización, -J es independientemente pirazolilo y está opcionalmente sustituido.

En una realización, -J es independientemente 1H-pirazol-5-ilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, -J es independientemente:



10 en la que:

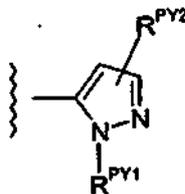
-R^{PY1} se selecciona independientemente de -R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar y -L⁴-Ar, y
-R^{PY2} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ y -Ar.

15 En una realización, -R^{PY1} es independientemente -Ar.

En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ y -S(=O)₂R⁵.

20 En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo o piridilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ y -S(=O)₂R⁵.

En una realización, -J es independientemente:



25 en la que:

-R^{PY1} es independientemente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ y está opcionalmente sustituido por, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃, en el que cada -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
-R^{PY2} es independientemente F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ y -Ph, ; en el que cada -R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

35 En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃.

En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃.

40 En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵,

En una realización, -R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -R⁵.

45 En una realización, -R^{PY1} es independientemente piridilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃.

50 En una realización, -R^{PY1} es independientemente piridilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH and -OR⁵.

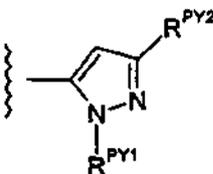
En una realización, cada $-R^5$, si está presente, es -Me.

En una realización, $-R^{PY2}$ es independientemente $-R^4$.

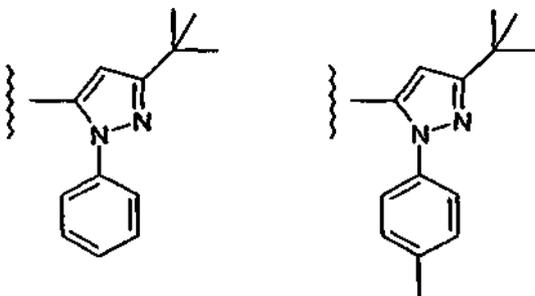
En una realización, $-R^{PY2}$ es independientemente -tBu.

5

En una realización, -J es independientemente:

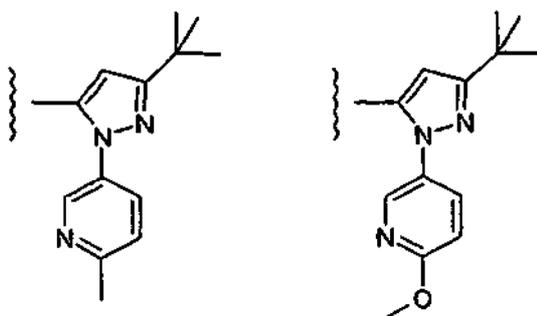


10 En una realización, -J se selecciona independientemente entre:



En una realización, -J se selecciona independientemente entre:

15



El Grupo -J: fenilo y fenilo sustituido

20 En una realización, -J es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido.

En una realización, -J es independientemente:



25

en la que:

m es independientemente 0, 1, 2, o 3;

cada $-R^{PH2}$ se selecciona independientemente entre:

30

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, -AR, $-L^4-AR$,
 $-OH$, $-OR^4$, $-L^4-OH$, $-L^4-OR^4$, $-O-L^4-OH$, $-O-L^4-OR^4$,

-OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAR, -O-L⁴-AR,
 -SH, -SR⁴, -CN, -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{4SS}-R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS} y -NR⁴-L⁴-R^N.

En una realización, cada -R^{PH2}, si está presente, se selecciona independientemente entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -AR, -L⁴-AR,
 -OH, -OR⁴-L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,
 -OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAR, -O-L⁴-AR,
 -NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS} y -NR⁴-L⁴-R^N.

En una realización, cada -R^{PH2}, si está presente, se selecciona independientemente entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S}, -AR, -L⁴-AR,
 -OH, -OR⁴, -OAR, -O-L⁴-AR, -L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,
 -NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS} y -NR⁴-L⁴-R^N.

En una realización, cada -R^{PH2}, si está presente, se selecciona independientemente entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S}, -AR, -L⁴-AR,
 -OH, -OR⁴, -OAR, -O-L⁴-AR,
 -NH₂, -NHR^{4SS} y -R^N.

En una realización, cada -R^{PH2}, si está presente, se selecciona independientemente entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S},
 -OH, -OR⁴,
 -NH₂, -NHR^{4SS} y -R^N.

En una realización, -J es independientemente:



en la que:

m es independientemente 0, 1, 2, o 3;
 cada-R^{PH2} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃ o -OCF₃,

en la que cada -R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, m es independientemente 0, 1, o 2.

En una realización, m es independientemente 1 o 2.

En una realización, m es independientemente 1.

En una realización, m es independientemente 2.

En una realización, cada $-R^{PH2}$, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -tBu, $-CF_3$ o $-OCF_3$.

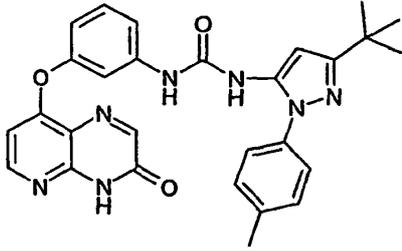
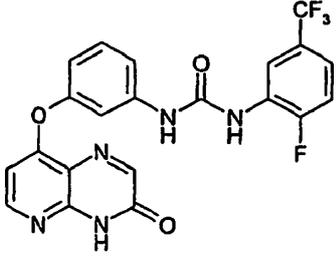
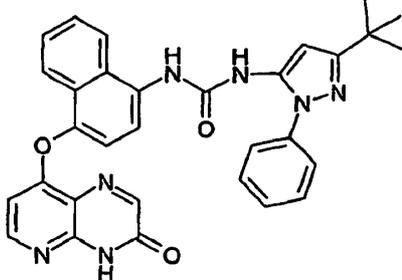
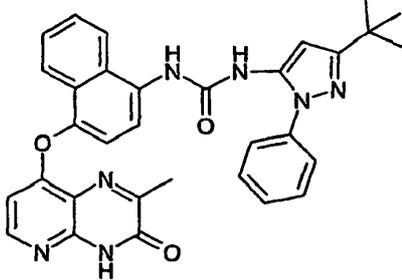
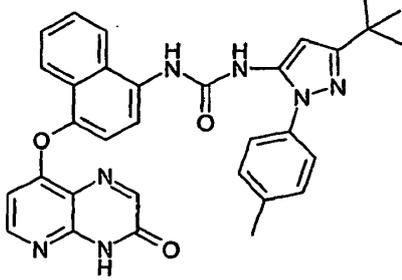
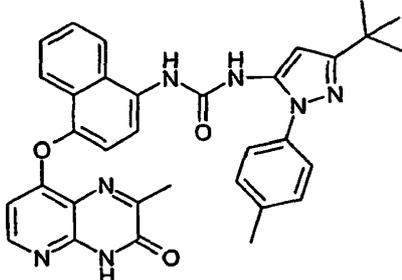
Combinaciones

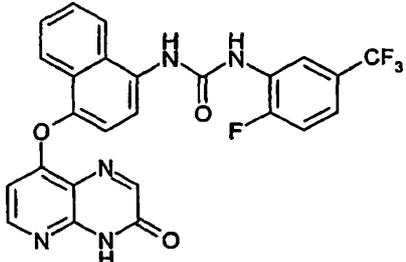
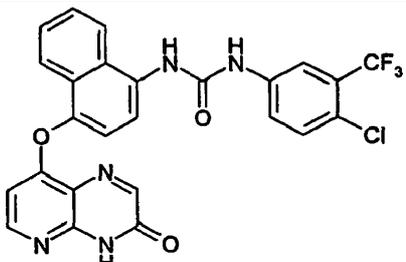
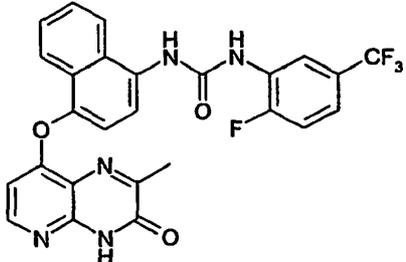
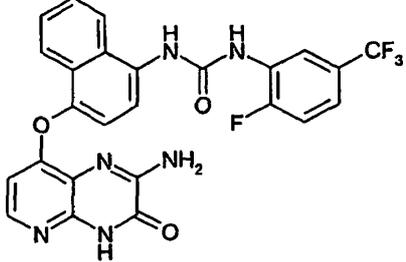
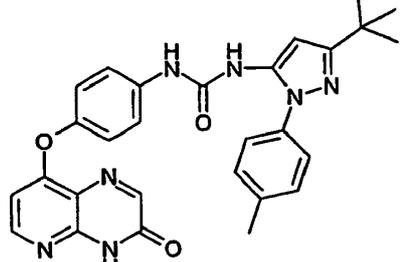
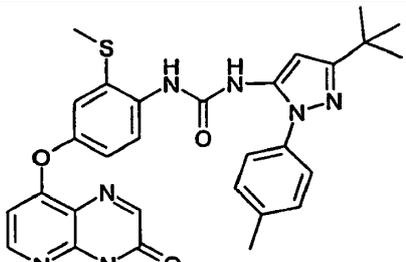
- 5 Todas y cada una de las combinaciones compatibles de las realizaciones descritas anteriormente se divulgan explícitamente en el presente documento, como si todas y cada una de las combinaciones se citaran de forma individual y explícitamente.

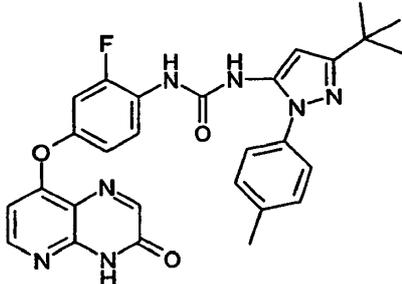
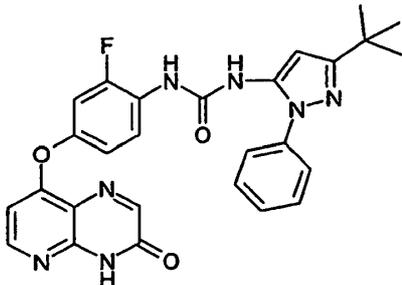
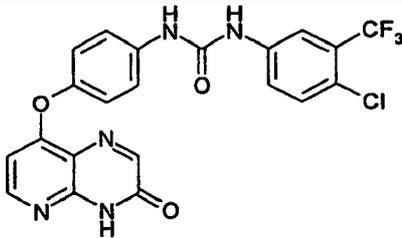
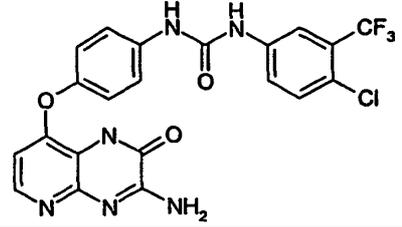
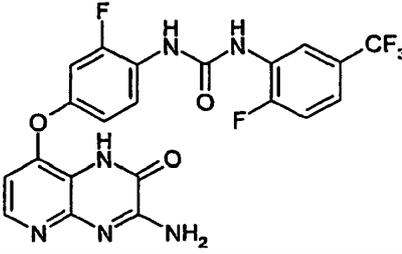
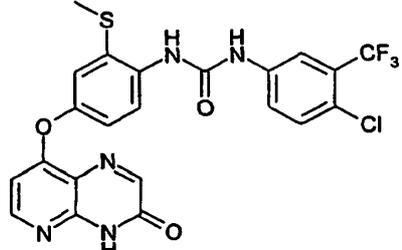
Ejemplos de formas de realización específicas

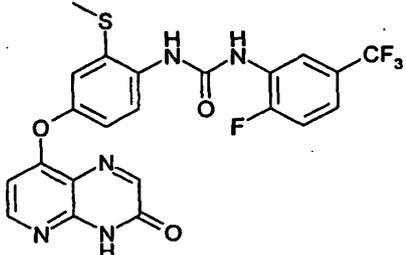
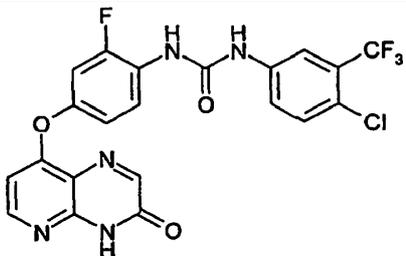
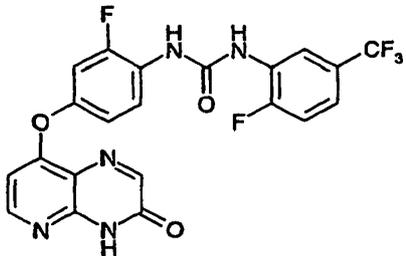
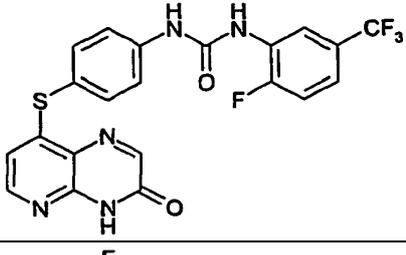
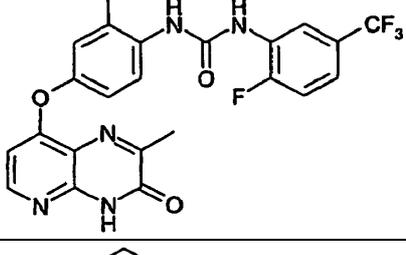
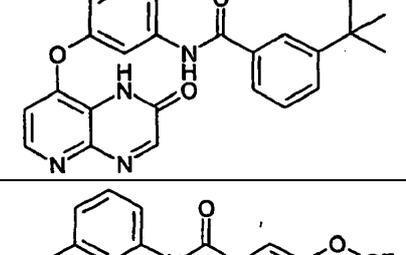
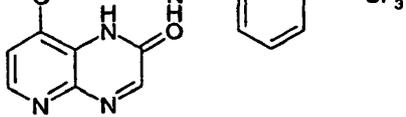
- 10 En una realización, los compuestos se seleccionan a partir de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

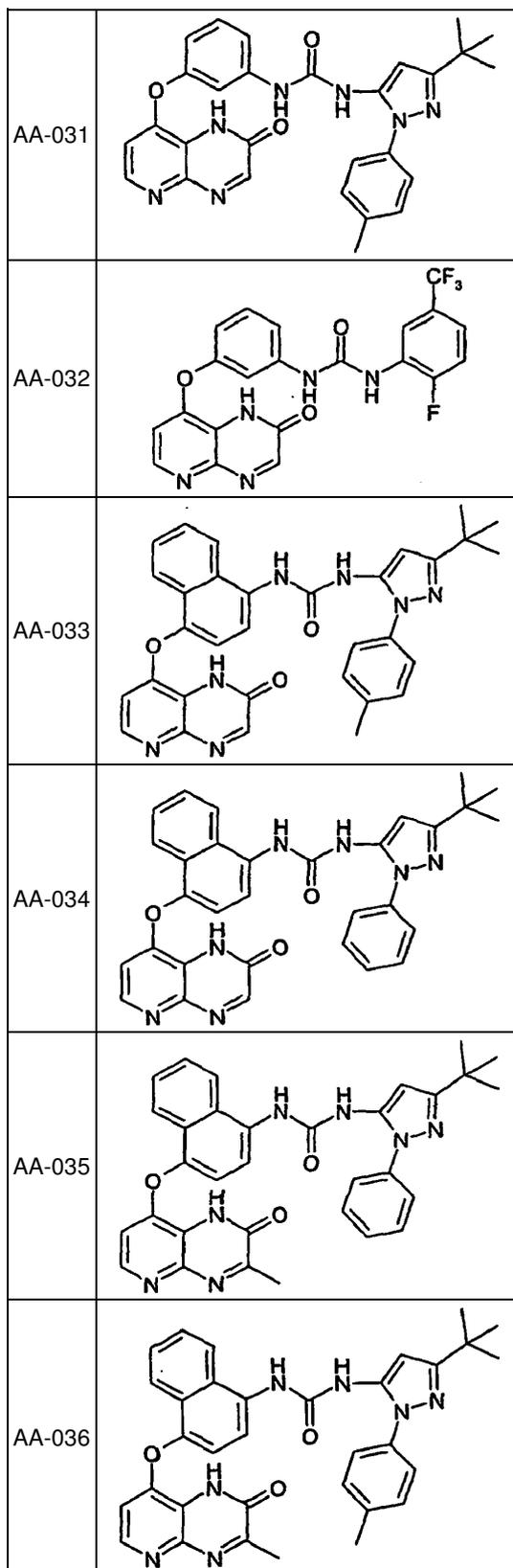
Comp.	Estructura
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	
AA-005	

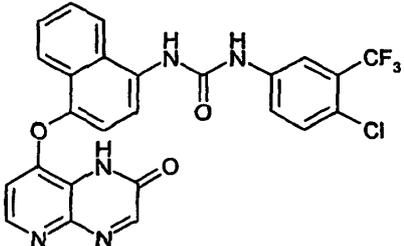
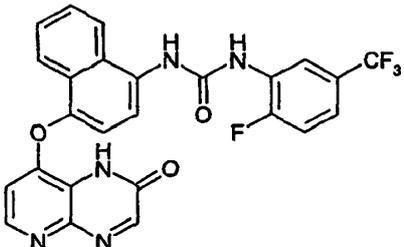
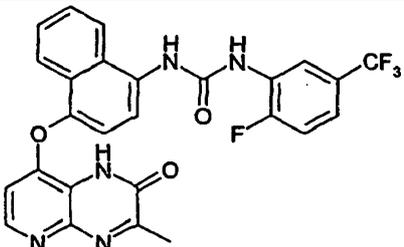
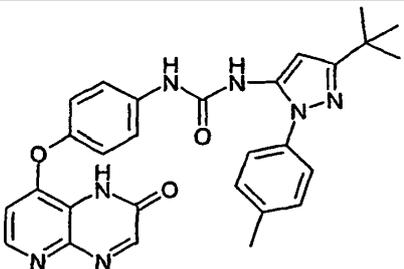
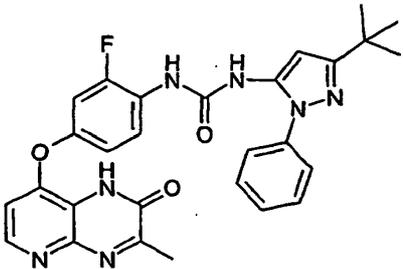
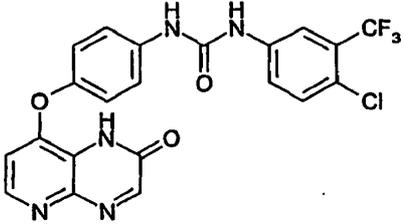
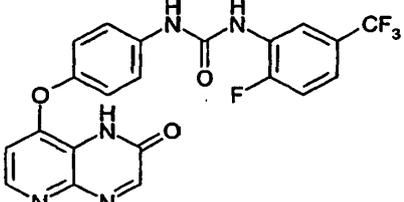
AA-006	
AA-007	
AA-008	
AA-009	
AA-010	
AA-011	

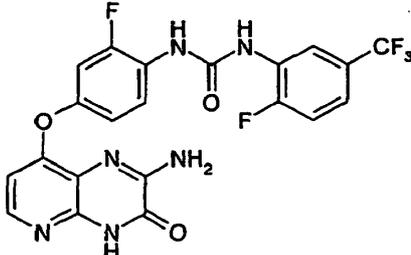
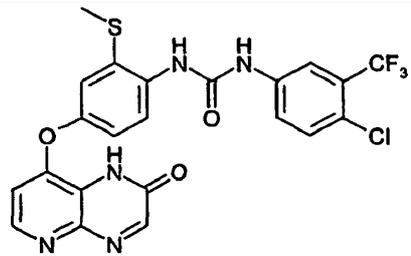
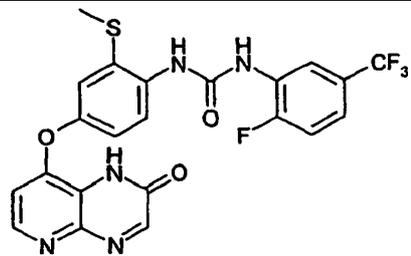
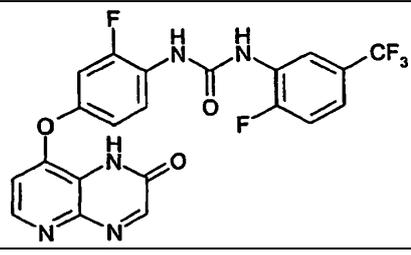
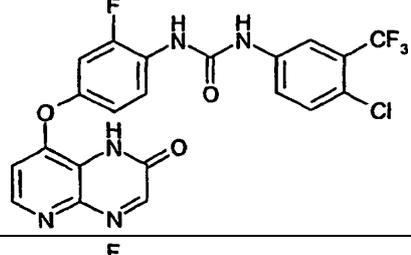
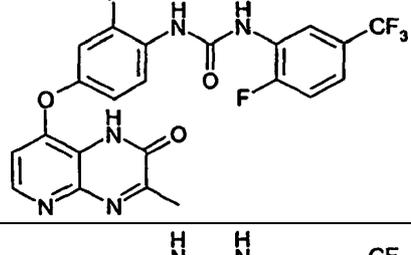
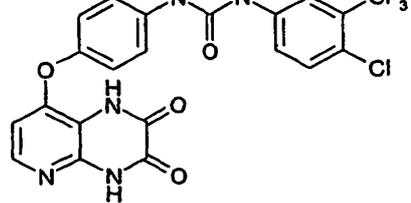
AA-012	
AA-013	
AA-014	
AA-015	
AA-016	
AA-017	

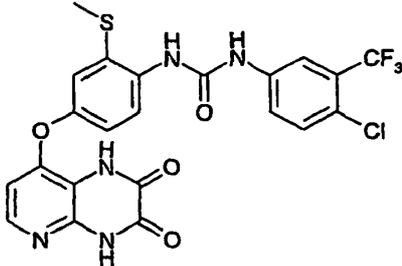
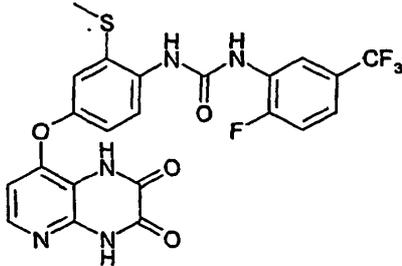
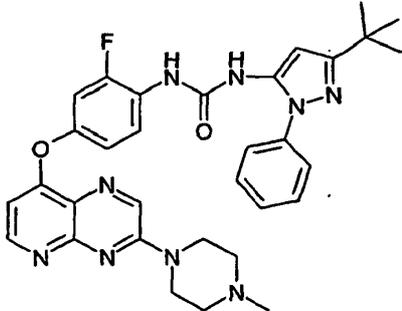
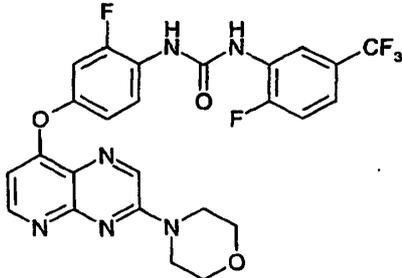
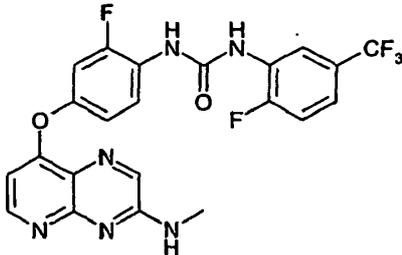
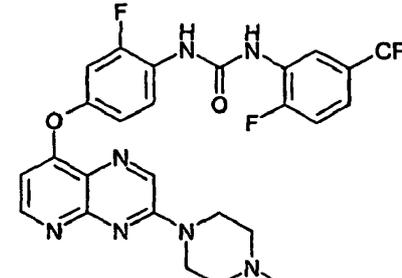
AA-018	
AA-019	
AA-020	
AA-021	
AA-022	
AA-023	

AA-024	
AA-025	
AA-026	
AA-027	
AA-028	
AA-029	
AA-030	



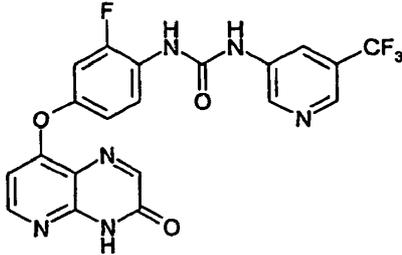
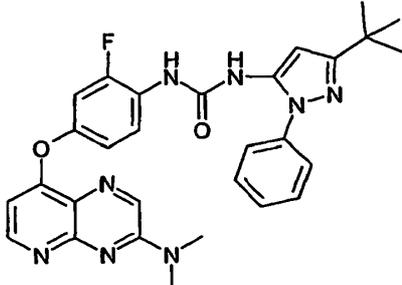
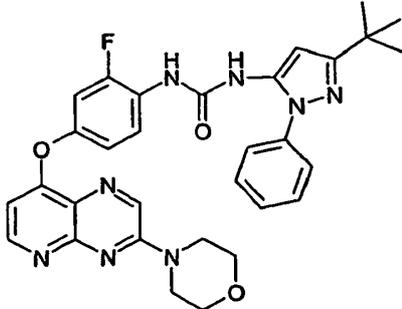
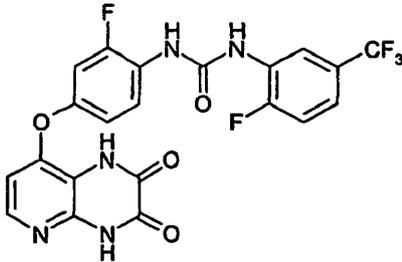
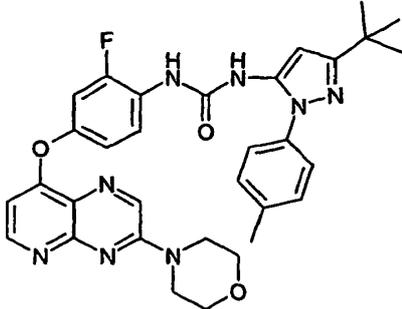
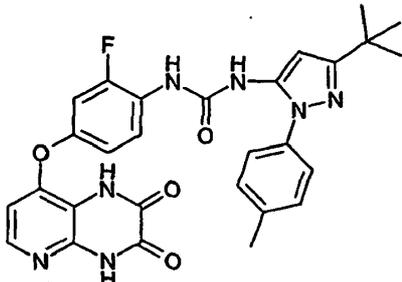
AA-037	
AA-038	
AA-039	
AA-040	
AA-041	
AA-042	
AA-043	

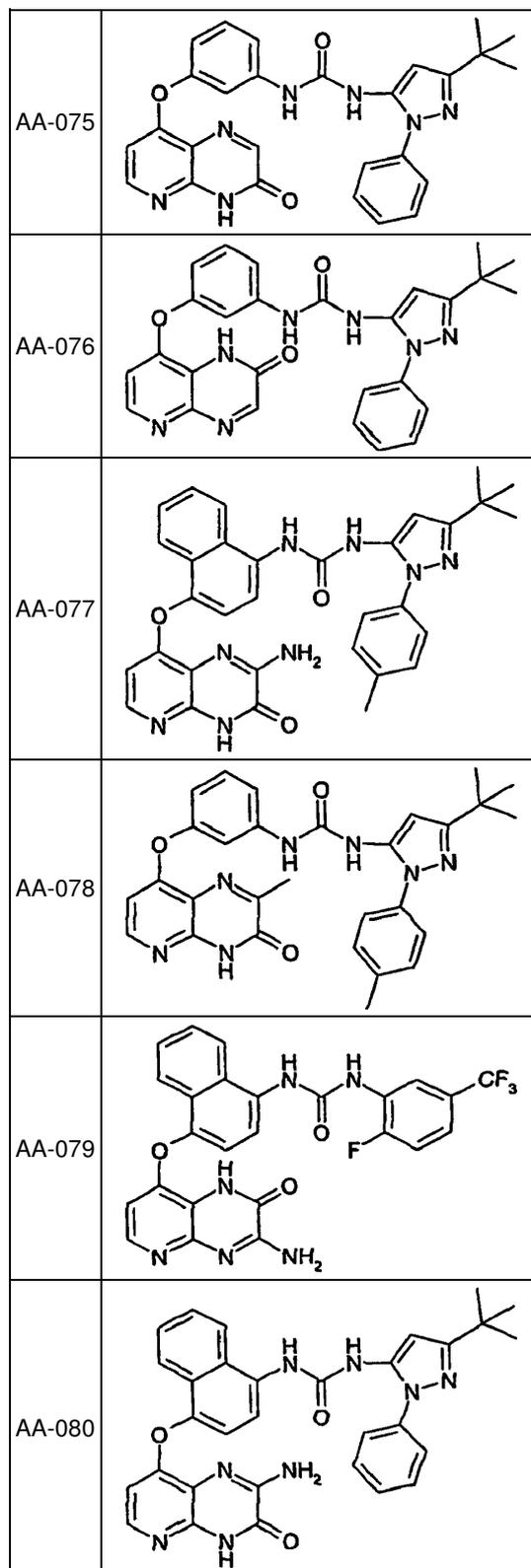
AA-044	
AA-045	
AA-046	
AA-047	
AA-048	
AA-049	
AA-050	

AA-051	 <chem>CSC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2Cl)OC1=CC=C3N=CN(C(=O)N3)C=C</chem>
AA-052	 <chem>CSC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2F)OC1=CC=C3N=CN(C(=O)N3)C=C</chem>
AA-053	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(N2=CN(C3=CC=CC=C3)N=C2C=C4N=CN(C(=O)N4)C=C5OC5=C(CSC6=CC=C(NC(=O)NC7=CC=C(C(C)(C)C)C=C7)O6)N</chem>
AA-054	 <chem>C1CCNCC1C2=CN=CN(C(=O)N2)C=C3OC3=C(CSC4=CC=C(NC(=O)NC5=CC=C(C(F)(F)F)C=C5F)O4)N</chem>
AA-055	 <chem>CN1=CN2C=CC=CN2C(=O)N1C=C3OC3=C(CSC4=CC=C(NC(=O)NC5=CC=C(C(F)(F)F)C=C5F)O4)N</chem>
AA-056	 <chem>C1CCNCC1C2=CN=CN(C(=O)N2)C=C3OC3=C(CSC4=CC=C(NC(=O)NC5=CC=C(C(F)(F)F)C=C5F)O4)N</chem>

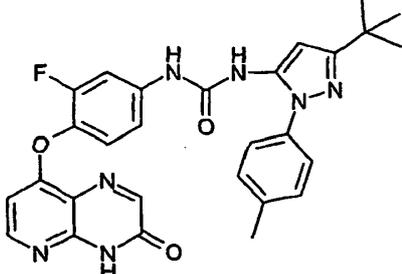
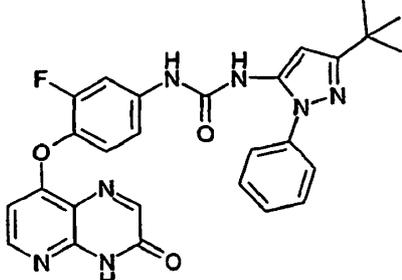
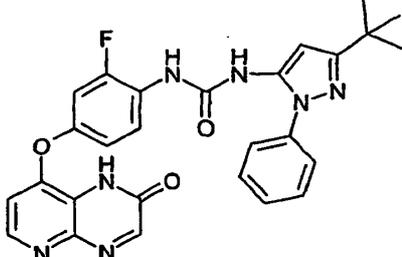
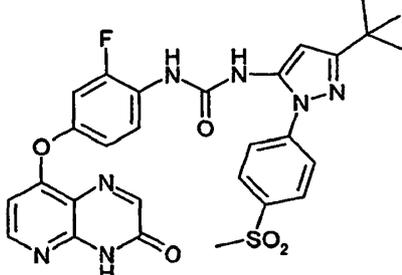
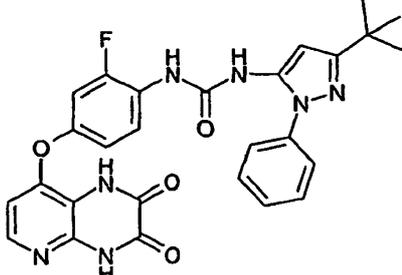
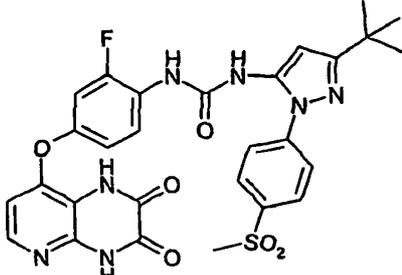
AA-057	
AA-058	
AA-059	
AA-060	
AA-061	
AA-062	

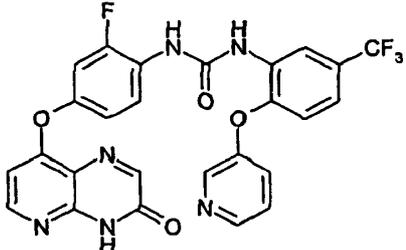
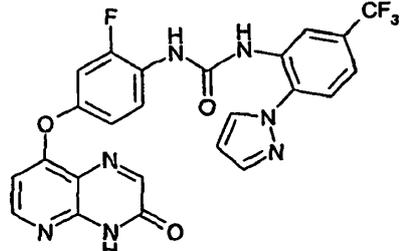
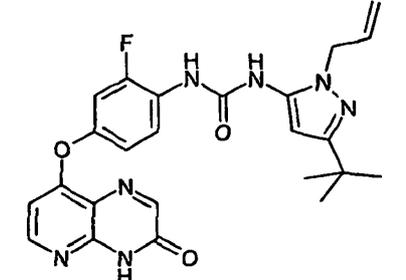
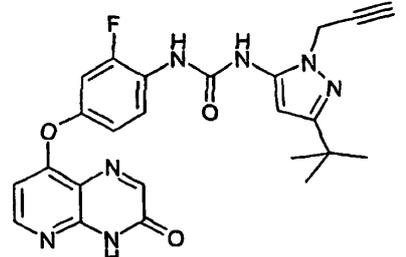
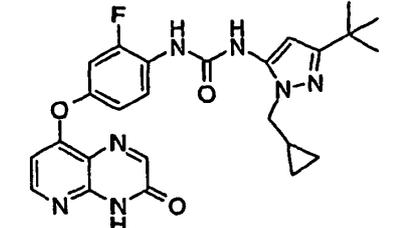
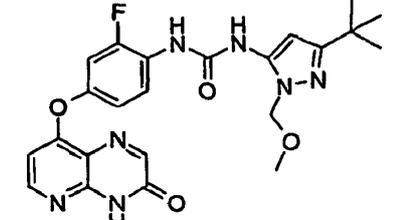
AA-063	
AA-064	
AA-065	
AA-066	
AA-067	
AA-068	

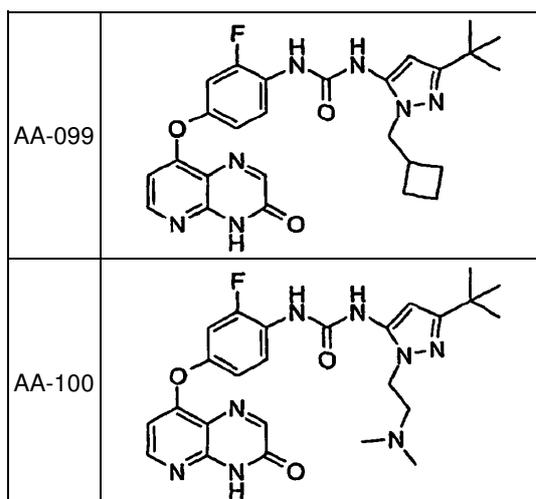
AA-069	 <chem>C1=CN2C(=O)N=C(N2C3=CC=CC=C3OC4=CC=C(C=C4)F)C(=O)N5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
AA-070	 <chem>CC1(C)C=CN(C1c2ccccc2)C(=O)Nc3cc(F)cc(OC4=CC=C(C=C4)F)c3C5=CN6C(=O)N=C(N6)C7=CC=CC=C7O5</chem>
AA-071	 <chem>CC1(C)C=CN(C1c2ccccc2)C(=O)Nc3cc(F)cc(OC4=CC=C(C=C4)F)c3C5=CN6C(=O)N=C(N6)C7=CC=CC=C7OC8CCOCC85</chem>
AA-072	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cc(F)cc(OC3=CC=C(C=C3)F)c2C4=CN5C(=O)N=C(N5)C6=CC=CC=C6O4</chem>
AA-073	 <chem>CC1(C)C=CN(C1c2ccc(C)cc2)C(=O)Nc3cc(F)cc(OC4=CC=C(C=C4)F)c3C5=CN6C(=O)N=C(N6)C7=CC=CC=C7OC8CCOCC85</chem>
AA-074	 <chem>CC1(C)C=CN(C1c2cccc(C)c2)C(=O)Nc3cc(F)cc(OC4=CC=C(C=C4)F)c3C5=CN6C(=O)N=C(N6)C7=CC=CC=C7OC8CCOCC85</chem>



AA-081	
AA-082	
AA-083	
AA-084	
AA-085	
AA-086	

AA-087	
AA-088	
AA-089	
AA-090	
AA-091	
AA-092	

AA-093	
AA-094	
AA-095	
AA-096	
AA-097	
AA-098	



Formas sustancialmente purificadas

5 En el presente documento también se describen compuestos PDP8, como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

10 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 50 % en peso, por ejemplo al menos 60 % en peso, por ejemplo al menos 70 % en peso, por ejemplo al menos 80 % en peso, por ejemplo al menos 90 % en peso, por ejemplo al menos 95 % en peso, por ejemplo al menos 97 % en peso, por ejemplo al menos 98 % en peso, por ejemplo al menos 99 % en peso.

15 Salvo que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

20 En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo no más del 40 % en peso, por ejemplo no más del 30 % en peso, por ejemplo no más del 20 % en peso, por ejemplo no más del 10 % en peso, por ejemplo no más del 5 % en peso, por ejemplo no más del 3 % en peso, por ejemplo no más del 2 % en peso, por ejemplo no más del 1 % en peso.

25 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de los estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros enantiómeros.

30 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 60 % ópticamente pura (es decir, 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 80 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 90 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 95 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 97 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 98 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 99 % ópticamente puro.

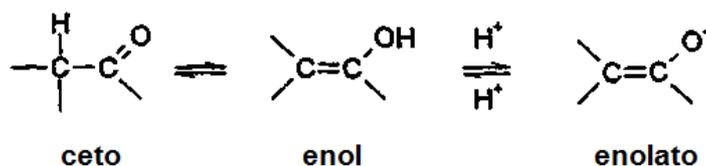
Isómeros

40 Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o formas anoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas, cis y trans; formas E y Z; formas endo y exo; R, S y meso-formas; formas D y L; formas D y E; (+) Y (-) formas; ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas sinclinal- y anticlinales; formas α - y β ; formas axial y ecuatorial; formas de barca, silla, giro, sobre y de media silla; y combinaciones de los mismos, en lo sucesivo en el presente documento denominados "isómeros" (o "formas isoméricas").

45 Cabe destacar que, excepto como se explica a continuación para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, están los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en lugar de simplemente por la posición de los

átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$)₃C), no debe ser interpretada como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. Análogamente, una referencia a orto -clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas incluidas en esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto, meta y para-metoxi-fenilo).

La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, alcohol amida/imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazo, y nitro/aci-nitro.



Cabe destacar que específicamente incluidos en el término "isómero" están los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D) y ³H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son conocidas en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los procedimientos enseñados en el presente documento, o procedimientos conocidos de una manera conocida.

Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, además de aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal de los mismos.

Solvatos e hidratos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente solvato del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, se puede hacer referencia al solvato, de forma conveniente, como un hidrato, por ejemplo un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato etc.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal e hidratos de los mismos.

Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma protegida químicamente. El término "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean procedimientos químicos bien conocidos para convertir de forma reversible en no reactivo a un grupo funcional, que de otra manera, sería reactivo, en condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, las reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos se pueden realizar sin afectar el grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

Una amplia variedad de dichos procedimientos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" son ampliamente utilizados y bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos serían reactivos en condiciones específicas, se puede derivar para hacer que uno de los grupos funcionales esté "protegido", y por lo tanto, no reactivo, en las condiciones especificadas; así protegido, el compuesto puede usarse como un reactivo que tiene de manera efectiva solamente un grupo funcional reactivo. Después de completada la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido se puede "desproteger" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éter (OR) o un éster (OC (=O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo, un bencilo, benzhidrilo (difenilmetilo), o éter de tritilo (trifenilmetilo); un éter de trimetilsililo o de t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (OC (=O)CH₃), -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona se puede proteger como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amino puede estar protegido, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una amida benciloxi (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una amida de 2-bifenil-2-propoxi (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una amida 6-nitroveratriloxi (-NH-Nvoc), como una amida de 2-trimetilsililetiloxi (-NH-Teoc), como una amida 2,2,2-tricloroetiloxi (-NH-Troc), como una amida aliloxi (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)-etiloxiamida (-NH-Psec); o, en los casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O•).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede estar protegido como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de metilo, un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster de trialquil C₁₋₇ silil alquilo C₁₋₇ o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, in vivo), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo, que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar una manipulación, administración o propiedades metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C (= O) OR) se escinde para dar el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C (= O) OH) en el compuesto original, con, en su caso, la protección previa de otros grupos reactivos cualesquiera presentes en el compuesto original, seguido de la desprotección si es necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

Síntesis química

En el presente documento se describen varios procedimientos para la síntesis química de los compuestos PDP8 de la presente invención. Estos y/u otros procedimientos bien conocidos y/pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales.

Composiciones

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Usos

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se mejoran mediante la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF), tales como, por ejemplo, trastornos proliferativos, cáncer, etc.

Uso en métodos para inhibir RAF (por ejemplo, B-RAF)

También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de RAF (por ejemplo, B-RAF), *in vitro* o *In vivo*, que comprende poner en contacto un RAF (por ejemplo, B-RAF) con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de RAF (por ejemplo, B-RAF) en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vitro*. En una realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

Un experto habitual en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato inhibe o no, y/o el grado al que inhibe la función de RAF (por ejemplo, B-RAF). Los ensayos adecuados para determinar la inhibición de la función de RAF (por ejemplo, B-RAF) se describen en el presente documento o se conocen en la técnica.

Ensayos BRAF:

La actividad de B-raf quinasa se mide usando un ensayo enzimático en cascada de 4 niveles similar al descrito por Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, págs. 4378-4383. B-Raf que contiene la mutación V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, págs. 949-954) y un marcador MDRGSH6 N-terminal se expresa en células de insecto SF9. Se diluyen extractos de estas células solubles en detergente a 1:100 en una mezcla de ensayo que contiene GST-MEK-H6 (6,5 µg/ml) y GST-ERK- H6 (100 µg/ml) en un tampón que contiene 800 µM de ATP y concentraciones adecuadas de inhibidor o diluyente como control. La mezcla se incuba durante hasta 10 minutos a 30 °C para activar la ERK de modo dependiente de B-Raf en la cascada. La reacción se detiene a continuación añadiendo EDTA 20 mM. El alcance de activación del GST-ERK se determina a continuación añadiendo una porción de esta mezcla de reacción detenida que contiene MBP y 100 µM de ATP/gamma [³²P]ATP. Después de 12 minutos de incubación a 30 °C, la incorporación de [³²P] en el sustrato de MBP, como medida de la actividad de B-raf, se determina mediante precipitación con ácido fosfórico y filtración en papel de fosfocelulosa p81. El % de inhibición de la actividad de B-raf quinasa se calcula y representa para determinar la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de B-raf quinasa (CI₅₀).

Como alternativa, la actividad de B-raf quinasa se mide usando un ensayo enzimático en cascada de 4 niveles diferente. B-Raf que contiene la mutación V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, págs. 949-954) y un marcador MDRGSH6 N-terminal se expresa en células de insecto SF9. Se diluyen extractos de estas células solubles en detergente a 1:250 en una mezcla de ensayo que contiene GST-MEK-H6 (25 µg/ml), GST-ERK-H6 (281,25 µg/ml) y MBP en un tampón que contiene concentraciones adecuadas de inhibidor o diluyente como control. Se añaden 0,03 µl (100 µM) de ATP y la mezcla se incuba durante hasta 10 minutos a 30 °C para activar la ERK de modo dependiente de B-Raf en la cascada. El alcance de la activación de la GST-ERK se determina a continuación añadiendo 0,033 µl (100 µM) de HOT ³²Pα. Después de 10 minutos de incubación a 30 °C, la reacción se detiene mediante aislamiento de una porción de la mezcla de reacción en papel de fosfocelulosa p81 e inmersión de este papel en ácido ortofosfórico al 0,4 %. La incorporación de [³²P] en el sustrato de MBP, como medida de la actividad de B-raf, se determina usando un contador Packard Cemekov. El % de inhibición de la actividad de B-raf quinasa se calcula y representa para determinar la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de B-raf quinasa (CI₅₀).

Ensayo C-RAF:

Se diluye C-raf (humano) a una solución madre de trabajo 10 x en Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, vanadato de sodio 0,1 mM, β-mercaptoetanol al 0,1 %, BSA 1 mg/ml. Una unidad equivale a la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto en proteína básica de mielina por minuto. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuba c-raf (5-10 mU) con Tris 25 mM pH 7,5, EGTA 0,02 mM, proteína básica de mielina 0,66 mg/ml, Acetato de Mg 10 mM, γ-³³P-ATP] (actividad específica 500 cpm/pmol, concentración necesaria) y concentraciones adecuadas de inhibidor o diluyente como control. La reacción se inicia mediante la adición de 0,5 µl de Mg²⁺[γ-³³P-ATP]. Tras incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. 10 µl de la reacción se puntea sobre un filtermat P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de dejar secar y contar para determinar la actividad de C-raf. El % de inhibición de la actividad de C-raf quinasa se calcula y representa para determinar la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de C-raf quinasa (CI₅₀).

Selectividad:

En una realización, el compuesto de PDP8 inhibe selectivamente un RAF (por ejemplo, B-RAF), por encima de al menos otro RAF (por ejemplo, A-RAF y/o C-RAF).

Por ejemplo, en una realización, la proporción del valor de CI₅₀ para B-RAF al valor de CI₅₀ para el otro RAF (por ejemplo, A-RAF y/o C-RAF) es de al menos 10, más preferentemente al menos 100, lo más preferentemente al menos 1000.

Uso en métodos para inhibir proliferación celular, etc.

Los compuestos de PDP8 descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método es un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vitro*. En una realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

En una realización, el compuesto de PDP8 se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo, pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaria), ovárica, de próstata, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, de páncreas, cerebral, y de la piel.

Un experto habitual en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, se describen en el presente documento ensayos que pueden usarse convenientemente para determinar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, procedentes de un tumor) pueden crecerse *In vitro* y ponerse en contacto con un compuesto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre estas células. Como ejemplo

del "efecto", puede determinarse el estado morfológico (por ejemplo, vivas o muertas, etc.) de las células. En los casos donde se encuentra que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, esto puede usarse como marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos para tratar a un paciente que porte células del mismo tipo celular.

5 Uso en métodos de terapia
Otro aspecto de la presente invención se refiere aun compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10 Uso en la fabricación de medicamentos
Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

15 En una realización, el medicamento comprende al compuesto de PDP8.

Métodos de tratamiento.

20 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

25 Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas mediante la inhibición de RAF
En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF), y/o se mejora mediante la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

30 En una realización, el tratamiento es tratamiento de un cáncer que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF), y/o se mejora mediante la inhibición de RAF (por ejemplo, B-RAF).

35 Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas mediante la inhibición de RTK
En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación de una tirosina quinasa receptora (RTK), y/o se mejora por la inhibición de una tirosina quinasa receptora (RTK).

40 Los ejemplos de RTK incluyen FGFR, Tie, VEGFR y/o Eph, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 y/o EphB2,

45 En una realización, el tratamiento es tratamiento de un cáncer que se caracteriza por la regulación positiva y/o activación de una tirosina quinasa receptora (RTK), y/o se mejora por la inhibición de una tirosina quinasa receptora (RTK).

Afecciones tratadas - Afecciones caracterizadas por angiogénesis
50 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por angiogénesis inadecuada, excesiva y/o no deseada (como "agentes anti-angiogénesis"). Los ejemplos de dichos trastornos se discuten en el presente documento.

55 Afecciones tratadas - Trastornos proliferativos y cáncer
Los compuestos de PDP8 son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos (como "agentes antiproliferativos"), cáncer (como "agentes anticancerosos"), etc.

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de un trastorno proliferativo.

El término "trastorno proliferativo", como se usa en el presente documento, se refiere a proliferación celular incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseada, tales como, crecimiento neoplásico o hiperplásico.

65

5 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno proliferativo caracterizado por una proliferación celular benigna, pre-maligna o maligna, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias, hiperplasias, y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (ver más adelante), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación de células musculares lisas en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de angioplastia.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer.

10 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma, o leucemia.

15 En una realización, el tratamiento es tratamiento de:

20 un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidérmico, de hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer microcítico de pulmón y carcinomas no microcíticos de pulmón), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello de útero, tiroides, de próstata, de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);
25 un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielótica;
un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma;
un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma;
30 melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratocarcinoma; cáncer folicular de tiroides, o sarcoma de Kaposi.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de tumor sólido.

35 En una realización, el tratamiento es tratamiento de melanoma o melanoma maligno.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer colorrectal.

40 El efecto anticáncer puede surgir mediante uno o más mecanismos, incluyendo, pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la dispersión de un tumor a partir de su origen), la inhibición de la invasión (la dispersión de células tumorales en estructuras vecinas normales), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos de PDP8 de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos discutidos en el presente documento.

45 Afecciones tratadas - Trastornos proliferativos y cáncer asociados con RAF

50 Los cánceres con, por ejemplo, mutaciones activantes de ras, raf y EGFR o sobreexpresión de ras, raf y EGFR incluyendo cualquiera de las isoformas de los mismos, pueden ser particularmente a los inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Los pacientes con mutaciones activantes de RAF (por ejemplo, B-RAF) también pueden encontrar al tratamiento con los inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) particularmente beneficioso. Los cánceres con otras anomalías que conduzcan a una señal de la vía de raf-MEK-ERK regulada positivamente también pueden ser sensibles al tratamiento con inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Los ejemplos de dichas anomalías incluyen la activación constitutiva de un receptor de factor de crecimiento, sobreexpresión de uno o más receptores de factor de crecimiento; y sobreexpresión de uno o más factores de crecimiento.

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de un trastorno proliferativo como se describen anteriormente, por ejemplo, cáncer, que se caracteriza por:

- 65 (a) mutaciones activadoras de ras o raf;
(b) regulación positiva de ras o raf;
(c) señales de la vía de raf-MEK-ERK reguladas positivamente;
(d) regulación positiva de receptores de factor de crecimiento, tales como ERBB2 y EGFR.

En una realización, el trastorno proliferativo se caracteriza por células que sobreexpresan RAF (por ejemplo, B-RAF) o expresan o sobreexpresan raf mutante (por ejemplo, B-RAF). En una realización, el trastorno proliferativo se caracteriza por células que sobreexpresan raf (por ejemplo, B-RAF). En una realización, el trastorno proliferativo se caracteriza por células que expresan o sobreexpresan raf mutante (por ejemplo, B-RAF). En una realización, el trastorno proliferativo se caracteriza por células que sobreexpresan RAF (por ejemplo, B-RAF), o sobreexpresan RAF mutante (por ejemplo, B-RAF), en comparación con células correspondientes normales. En una realización, la sobreexpresión es por un factor de 1,5, 2, 3, 5, 10, o 20.

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutada de RAF (por ejemplo, B-RAF), tales como, por ejemplo, las mutaciones descritas en Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, págs. 855-867 y Stratton et al., 2003, publicación de la solicitud internacional de patente publicada número WO 03/056036.

Afecciones tratadas - Inflamación etc.

Los compuestos de PDP8 son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la inflamación (como "agentes antiinflamatorios"), etc.

La función de las células inflamatorias se controla por varios factores cuyos efectos están mediados por diferentes vías de transducción de señales. Aunque algunas funciones proinflamatorias clave están mediadas por la quinasa Map p38 (por ejemplo, liberación de TNF), otras están mediadas por otras vías. La vía de raf-MEK-ERK, en particular, es una señal activante y proliferativa importante en muchas células inflamatorias. Los linfocitos B y T, en particular, necesitan la activación de la vía de raf-MEK-ERK para la expansión clonal y generación de poblaciones de efector (véanse, por ejemplo, Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev., Vol. 192, págs. 122-130; Genot, E. y Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12 (3), págs. 289-294).

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica, y otras afecciones artríticas; enfermedad de Alzheimer, síndrome de choque tóxico, la reacción inflamatoria inducida por endotoxinas o enfermedad inflamatoria del intestino; tuberculosis; aterosclerosis, degeneración muscular; síndrome de Reiter; gota; sinovitis aguda; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gramnegativa; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; malaria cerebral; enfermedad inflamatoria pulmonar crónica; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión; reacción de injerto contra hospedador; rechazos de aloinjertos; fiebre y mialgias debidas a infección, tales como gripe, caquexia, en particular caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); SIDA; ARC (complejo relacionado con el SIDA); formación de queloides; formación de tejido cicatrizal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; piresis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); asma; fibrosis pulmonar; neumonía bacteriana.

En una realización preferida, el tratamiento es tratamiento de: enfermedades artríticas, incluyendo artritis reumatoide y espondilitis reumatoide; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización preferida, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno inflamatorio caracterizado por proliferación de linfocitos T (activación y crecimiento de linfocitos T), por ejemplo, rechazo del injerto de tejido, choque por endotoxinas, y nefritis glomerular.

Evaluación

Antes del tratamiento, debe evaluarse al paciente para determinar si una enfermedad o trastorno que padezca o pueda padecer el paciente es una de las que pueden ser susceptibles de tratamiento con un compuesto que inhibe la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF) o tiene actividad contra una RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2).

Por ejemplo, puede analizarse una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una enfermedad o trastorno, como cáncer, que el paciente padece o puede padecer es una de las que se caracterizan por expresión o activación elevada de RAF (por ejemplo, B-RAF), o una RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2), o es el resultado de una mutación activante. Por tanto, el paciente puede ser sometido a pruebas diagnósticas para detectar un marcador característico de la sobre expresión o activación de RAF (por ejemplo, B-RAF) o una RTK (por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2), o una mutación de las mismas. Como se usa en el presente documento, el término "marcador" incluye marcadores genéticos (incluyendo, por ejemplo, la medida de la composición de ADN para identificar mutaciones de raf, ras, MEK, ERK o un factor de crecimiento tal como ERBB2 o EGFR) y marcadores que son característicos de la regulación positiva de raf, ras, MEK, ERK, receptores de factor de crecimiento tales como ERBB2 o EGFR incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente. Los métodos para la identificación y análisis de mutaciones son bien conocidos. Véase, por ejemplo, Anticancer Research,

1999, Vol. 19(4A), págs. 2481-2483; Clin. Chem., 2002, Vol. 48, p. 428; Cancer Research, 2003, Vol. 63 (14), págs. 3955-3957.

5 El término "marcador" además incluye marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medida de la composición de ADN para identificar mutaciones de RTK, por ejemplo, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, y EphB2. El término "marcador" también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de RTK, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

10 La regulación positiva incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes), expresión aumentada por un efecto transcripcional, hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones.

15 Otros tumores que tienen una señal de la vía de raf-MEK-ERK regulada positivamente también pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de la actividad de RAF (por ejemplo, B-RAF). Existen un número de ensayos que pueden identificar tumores que muestran regulación positiva en la vía de raf-MEK-ERK, incluyendo el ensayo comercial MEK1/2 (MAPK quinasa) de Chemicon International. La regulación positiva puede ser el resultado de la sobreexpresión o activación de receptores de factor de crecimiento tales como ERBB2 y EGFR, o proteínas ras o raf mutantes.

20 Los métodos típicos para la evaluación de la sobreexpresión, regulación positiva o mutantes incluyen, pero sin limitación, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*.

25 En la evaluación mediante RT-PCR, se determina el nivel de ARNm para las proteínas anteriormente mencionadas en el tumor creando una copia de ADNc del ARNm seguido de amplificación del ADNc mediante PCR. Los métodos para la amplificación por PCR, la selección de cebadores, y las condiciones para la amplificación, son conocidos para un experto en la técnica. La manipulación de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo mediante métodos convencionales, como se describen, por ejemplo, en Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. et al., eds., PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, 1990 (Academic Press). Las reacciones y manipulaciones que incluyen técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª Edición, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). Como alternativa, puede usarse un kit comercial disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o metodología como la expuesta en las Patentes de los Estados Unidos 4.666.828, 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 30 5.272.057, 5.882.864, y 6.218.529.

Un ejemplo de técnica de hibridación *in situ* puede ser hibridación *in situ* de fluorescencia (FISH) (véase, por ejemplo, Angerer, 1987, Meth. Enzymol., Vol. 152, p. 649). En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que se vaya a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana, y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico de la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico unidos. Las sondas usadas en dichas aplicaciones se marcan normalmente, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a 45 aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) diana en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen, por ejemplo, en Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," en: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols. 2ª ed. (Serie: Methods in Molecular Medicine), marzo de 2004, págs. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2).

50 Como alternativa, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden ensayarse mediante inmunohistoquímica de secciones de tumor, inmunoensayo de fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis en gel SDS-poliacrilamida en 2 dimensiones, ELISA, y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirán el uso de anticuerpos específicos de sitio, tales como, fosfo raf, fosfo ERK, fosfo MEK, o fosfotirosina. Además de biopsias de tumor, otras muestras que pueden utilizarse incluyen fluido pleural, fluido peritoneal, orina, biopsias de heces, esputo, sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales eliminadas).

60 Además, formas mutantes de raf, EGFR o ras pueden identificarse mediante secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumor usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente, por ejemplo, usando métodos como los descritos en el presente documento. Pueden usarse estas y otras técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones.

65 Asimismo, los niveles anormales de proteínas como raf, ras y EGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo para raf aquellos ensayos descritos en el presente documento.

Los métodos alternativos para la medida de la sobreexpresión o activación de EGFR, Tie, VEGFR o Eph quinasas, en particular VEGFR incluyendo las isoformas del mismo, incluyen la medida de la densidad de microvasos. Esto puede medirse, por ejemplo, usando los métodos descritos por Orre y Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84 (2), págs. 101-108. Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR, los marcadores incluyen CD31, CD34 y CD105 (Mineo et al., 2004, J. Clin. Pathol. Vol. 57 (6), págs. 591-597).

Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una enfermedad o trastorno, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición o progreso de la enfermedad o trastorno, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, un alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno, una mejora de la enfermedad o trastorno, y cura de la enfermedad o trastorno. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis) también está incluido. Por ejemplo, el uso con pacientes que no han desarrollado aún la enfermedad o trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, está incluido por el término "tratamientos".

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, reducir la incidencia de cáncer, aliviar los síntomas de cáncer, etc.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, el cual es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta de tratamiento deseada.

Terapias de combinación,

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en las que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes anticancerosos, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto como se describe en el presente documento con otro uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regulen el crecimiento, supervivencia o diferenciación celular mediante un mecanismo diferente, por lo tanto tratando varias características del desarrollo del cáncer.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe más adelante.

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse juntos (ya sea de manera concurrente o a diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos descritos en el presente documento incluyen:

- (a) inhibidores de topoisomerasa I;
- (b) antimetabolitos;
- (c) agentes de direccionamiento a tubulina;
- (d) inhibidores de aglutinantes de ADN y topoisomerasa II;
- (e) agentes alquilantes;
- (f) anticuerpos monoclonales;
- (g) antihormonas;
- (h) inhibidores de transducción de señales;
- (i) inhibidores de proteasoma;
- (j) ADN metil transferasas;
- (k) citoquinas y retinoides.

La combinación particular puede ser a discreción del médico que seleccionará las dosificaciones usando su conocimiento general común y pautas de dosificación conocidas para un médico experto.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en pautas de dosificación individualmente variantes y mediante vías distintas. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o horas más tarde, o después de periodos incluso más largos cuando sea

necesario), la pauta de dosificación concreta será acorde con las propiedades de el(los) agente(s) terapéutico(s).

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden formularse juntos en una forma de dosificación unitaria, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Otros usos

Los compuestos de PDP8 descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir la función de RAF (por ejemplo, B-RAF), por ejemplo, para inhibir la proliferación celular. etc.

Los compuestos de PDP8 descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un hospedador candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos de PDP8 descritos en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros inhibidores de la función de RAF (por ejemplo, B-RAF), otros agentes antiproliferativos, otros agentes anticáncer, etc.

Kits

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PDP8 como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de PDP8 como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un contenedor adecuado y/o con un empaquetado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto o composición.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es adecuado.

Vías de Administración

El compuesto de PDP8 o composición farmacéutica que comprende el compuesto de PDP8 puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz), rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente.

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití común, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto de PDP8 de manera individual, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, incluyendo, entre otras, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes,

lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

5 Por tanto, también se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de PDP8, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, portadores, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada
10 (dosificación) del compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin
15 excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los portadores, diluyentes, excipientes, etc. pueden encontrarse en los textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of
20 Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición, 2005.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. Por lo general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el
25 compuesto con los vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después dar forma al producto, si fuera necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, temporizada, o
30 sostenida; o una combinación de las mismas.

Las formulaciones pueden estar de manera adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos
35 recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nebulizados, o aerosoles.

Las formulaciones pueden proporcionarse de manera conveniente como un parche, emplastro adhesivo, vendaje, apósito, o similares que están impregnados con el uno o más compuestos y opcionalmente uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse de manera conveniente en forma de un depósito o
40 reservorio.

La composición puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otro microparticulado que esté diseñado para dirigirse al compuesto, por ejemplo, a componentes de la sangre o uno o más órganos.
45

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.
50

Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden normalmente al compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente al compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales comprenden normalmente al compuesto en un vehículo líquido adecuado.
55

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, y píldoras.
60

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.
65

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

5 Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos, y reservorios.

10 Los comprimidos pueden producirse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos por compresión del compuesto en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa), cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto contenido en este usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del tracto gastrointestinal distintas del estómago.

25 Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

30 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

35 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

45 Los emulgentes adecuados y estabilizadores de la emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetostearílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayor parte de los aceites que es más probable que se usen en emulsión farmacéutica puede ser mu y baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato isopropílico, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

55 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es líquido, incluyen, por ejemplo, aerosol nasal, gotas nasales, o administración en aerosol mediante nebulizador, e incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

60 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas en forma de un polvo ordinario que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra del mismo modo que se consume el snuff, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz.

65 Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un spray de aerosol a partir de un paquete a presión, con el uso de un propulsor adecuado, como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono,

u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en donde el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del compuesto, los vehículos conocidas en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, disoluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende, o de otro modo proporciona (por ejemplo, en un liposoma u otra forma microparticulada). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, solubilizantes, bacteriostáticos, agentes suspensores, agentes espesantes, y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor pretendido. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en formulaciones incluyen cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer, o Ringer Lactado inyectable. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

Dosificación

Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de PDP8, y composiciones que comprenden al compuesto de PDP8, pueden variar de un paciente a otro. Determinar la dosificación óptima incluirá generalmente equilibrar el nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto PDP8 particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto de PDP8, de la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la enfermedad o trastorno, y la especie, sexo, edad, peso, dolencia, estado de salud general, e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto de PDP8 y vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que puedan lograr el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del curso de tratamiento. Los métodos para determinar los medios más efectivos y dosificación de la administración son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para terapia, el propósito de la terapia, la(s) célula(s) que se estén tratando, y el sujeto que se está tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel y pauta de dosificación seleccionándose por el médico tratante, veterinario, o clínico.

Por lo general, una dosis adecuada del compuesto de PDP8 está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En los casos donde el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y por lo tanto el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención.

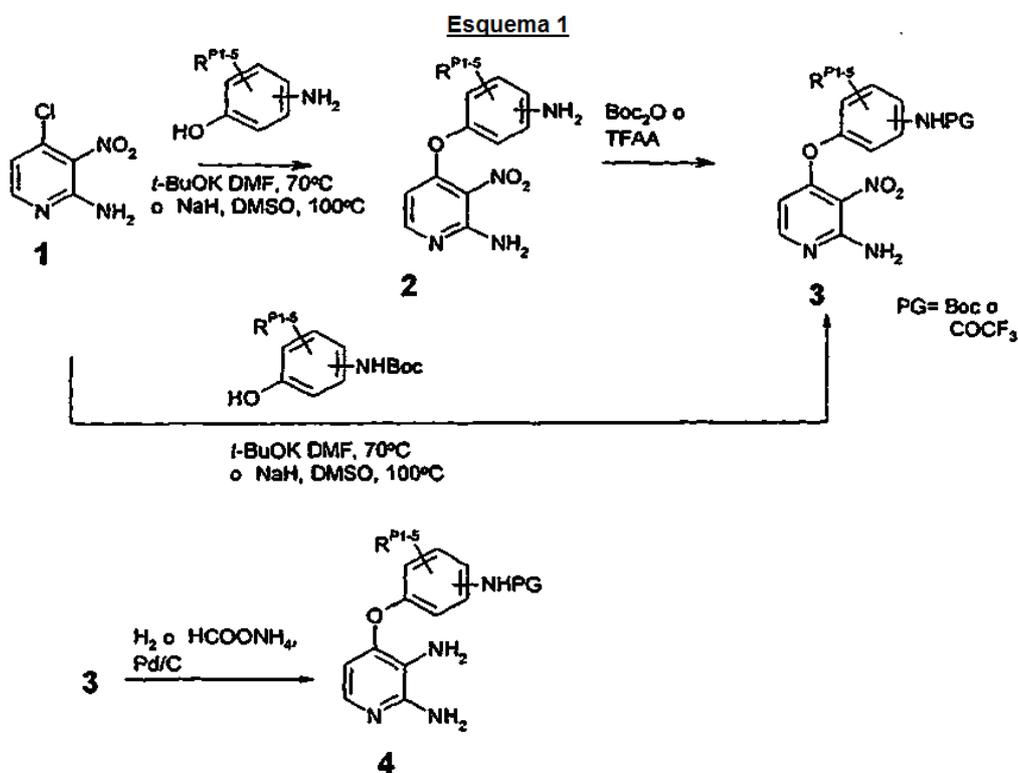
Síntesis química

En el presente documento se describen varios procedimientos para la síntesis química de compuestos de la presente invención. Estos y/u otros procedimientos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales.

Descripciones de los procedimientos y procedimientos generales de laboratorio, útiles para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, se proporcionan en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª Edición, 1989, (Editores: Fumiss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (publicado por Longmann, Reino Unido).

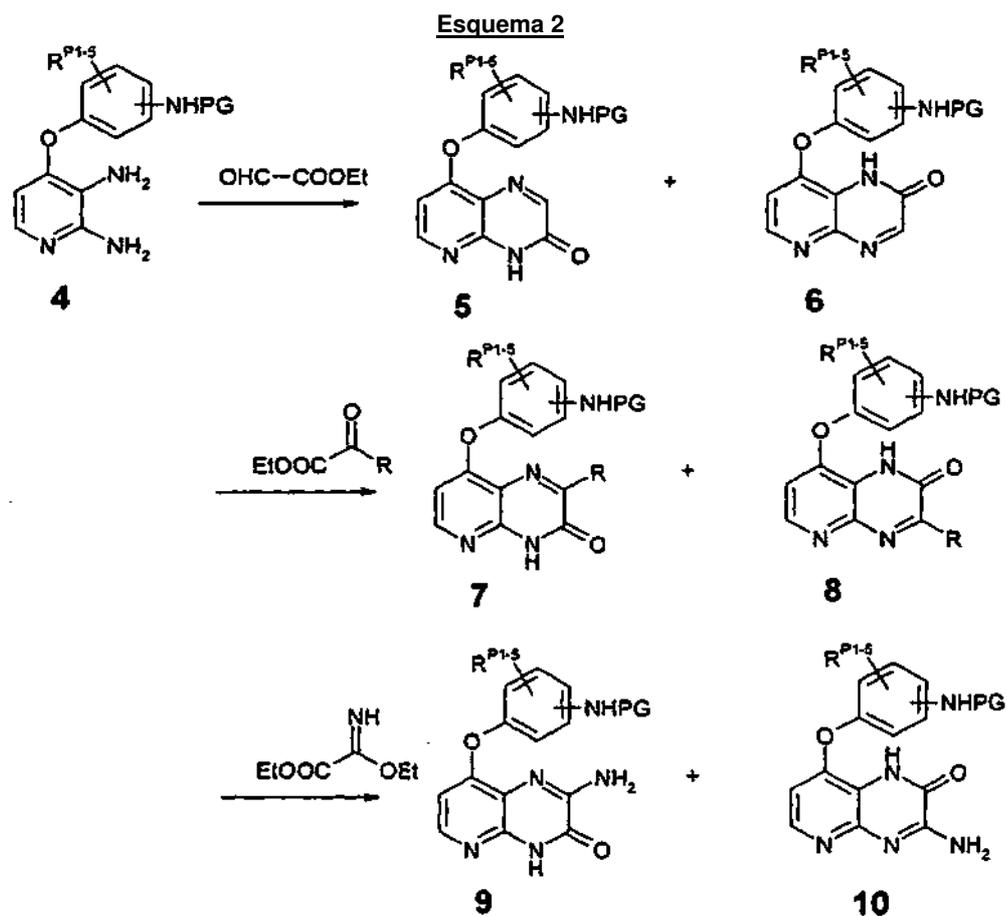
5 Los procedimientos para la síntesis de compuestos de piridina, en particular, se describen en Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1998, Joule, J.A, Mills, R. y Smith, G.F. (publicado por Chapman & Hall, Reino Unido).

10 Muchos de los compuestos descritos aquí se pueden preparar a través de un intermedio clave (2) convenientemente sustituido en el anillo aromático. Este intermedio puede prepararse a partir de material de partida disponible en el mercado, 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina (1) y amino-fenoles sustituidos. Los compuestos 2 a continuación se protegen selectivamente en el grupo amino, por ejemplo, como un carbamato Boc o trifluoroacetamida, para proporcionar intermedios, (3). Los compuestos intermedios, (3), también pueden obtenerse directamente de 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, (1), y aminofenoles N-Boc-protegidos. El grupo nitro del intermedio protegido, (3), se puede reducir a un grupo amino con Pd/C y formiato de amonio o hidrógeno, a otro diamino intermedio clave (4). Un ejemplo de un procedimiento de este tipo se ilustra en el siguiente Esquema 1.



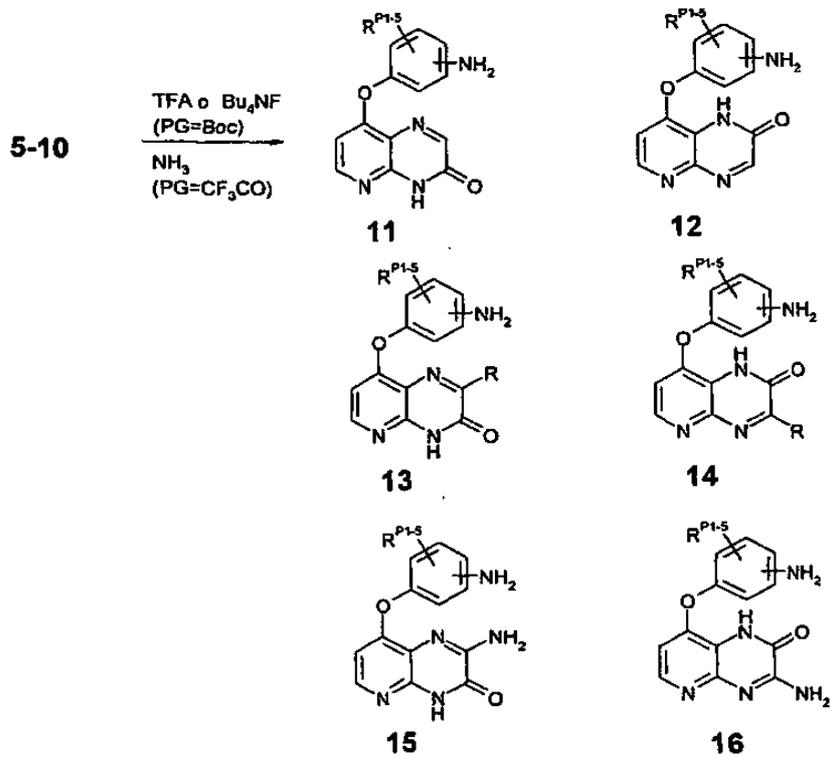
20 Obsérvese que los compuestos con grupos fenilo sustituidos o no sustituidos se han sintetizado y se describen en el presente documento. Los siguientes esquemas se ilustran usando fenilo sin sustituir o fenilo sustituido específicamente, pero se debe entender que estos procedimientos también son adecuados para la preparación de compuestos con anillos de fenilo sustituidos (o sustituidos de manera diferente).

25 Se pueden obtener piridopirazinonas a partir del intermedio 4 mediante reacción con glioxilato de etilo, piruvato de etilo o α -cetoésteres similares. Ambos isómeros 5 y 6 se pueden obtener a partir de la reacción de 4 con glioxalato de etilo. Análogamente, dos isómeros (7 y 8) se pueden obtener de la reacción de 4 con piruvato de etilo (R = Me), etiltrifluoropiruvato (R = CF₃), acetato de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (R = -CH₂Br) u otros ésteres de alquilo 2-oxo opcionalmente sustituidos. Las amino-piridopirazinonas 9 y 10 se pueden obtener a partir del intermedio 4 mediante la reacción con 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo. La relación de los dos isómeros puede verse influenciada por
30 la elección de los disolventes, de modo que uno se obtiene preferentemente (Esquema 2).



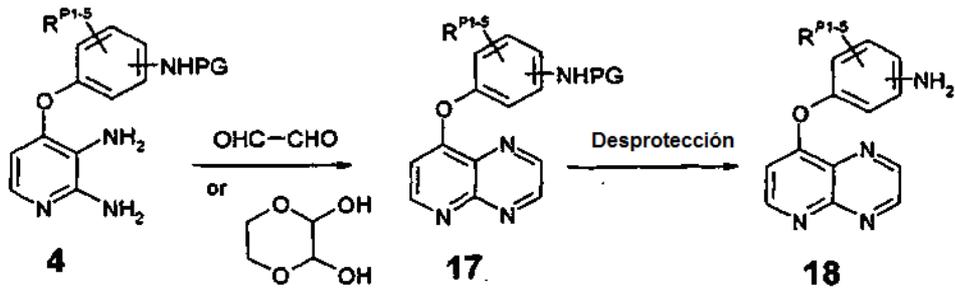
La desprotección del grupo protector (PG) con TFA o fluoruro de tetrabutilamonio (para el grupo protector Boc) o amoníaco (para trifluoroacetamida) produce los intermedios comunes **11-16** (Esquema 3).

Esquema 3



5 Las piridopirazinas **18** pueden obtenerse a partir del intermedio **4** por reacción con glicoxal o 1, 4-dioxano-2,3-diol seguido de desprotección (Esquema 4).

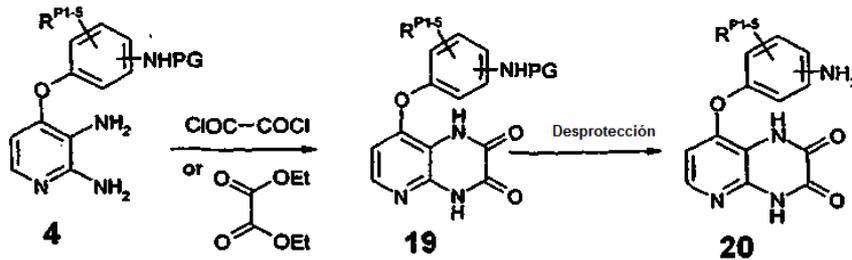
Esquema 4



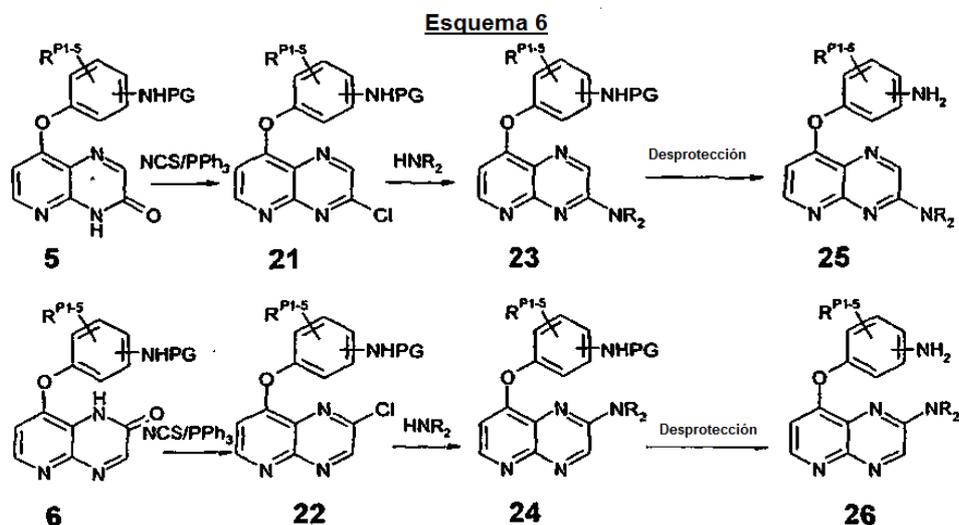
Las piridopirazindionas **20** pueden obtenerse a partir del intermedio **4** mediante reacción con dietiloxalato o cloruro de oxalilo seguido de desprotección (Esquema 5).

10

Esquema 5



Las amino-piridopirazinas **25** y **26** se pueden obtener a partir de los intermedios **5** y **6**. El grupo carbonilo de la pirazinona se pueden convertir en los intermedios cloropirazina **21** o **22** con POCl_3 o NCS/PPh_3 , después en aminopirazinas **23** o **24** utilizando amoniaco o amina primaria o secundaria. La desprotección proporciona los intermedios comunes **25** o **26** (Esquema 6)

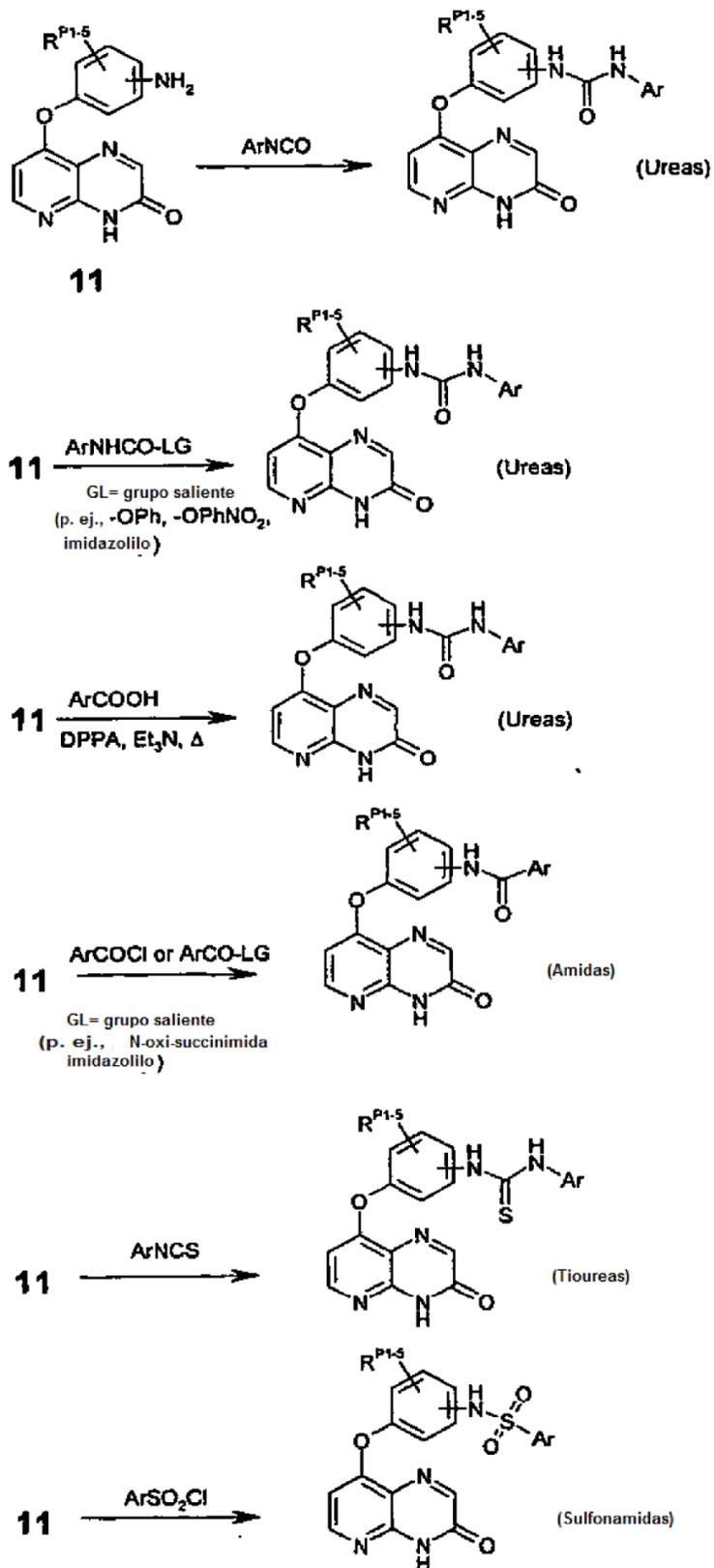


5

10

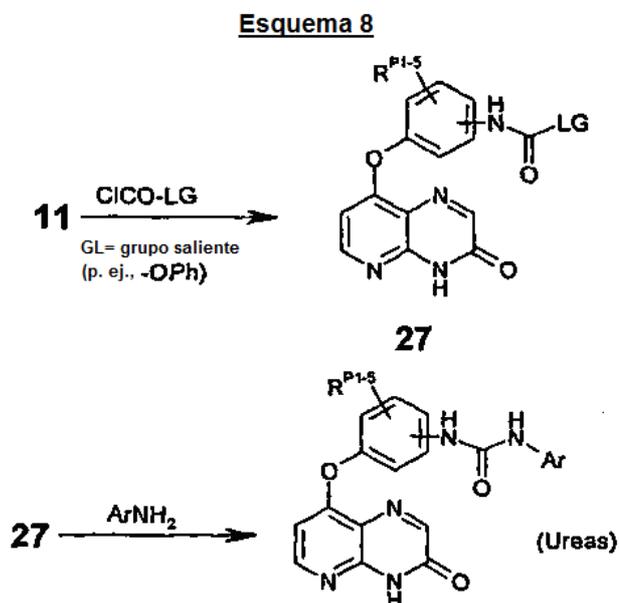
Estos intermedios comunes (**11-16**, **18**, **20**, **25**, **26**) se pueden usar después para preparar una amplia gama de compuestos con diferentes grupos de engarce, L, y diferentes grupos terminales, A. Por ejemplo, el intermedio clave **11** puede hacerse reaccionar con ácidos carboxílicos activados o cloruros ácidos para dar amidas (NHCO) o con isocianatos o con carbamatos activados para dar ureas (NHCONH). Los isocianatos también pueden formarse *in situ* mediante la reacción de los ácidos carboxílicos con, por ejemplo, DPPA (difenilfosforil azida) y reordenamiento de Curtius de la azida correspondiente tras calentamiento. El intermedio clave **11** también puede reaccionar con isotiocianatos para dar tioureas (NHCSNH) y con cloruros de sulfonilo para dar sulfonamidas (SO_2NH). Ejemplos de tales procedimientos se ilustran en el siguiente esquema (Esquema 7).

Esquema 7



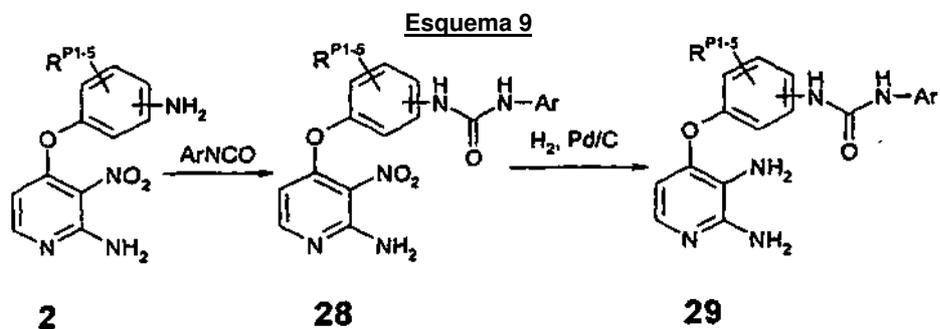
Alternativamente, la posición amino del intermedio común 11 puede activarse mediante la reacción, por ejemplo, con clorocarbato de fenilo. El carbamato activado así formado puede después hacerse reaccionar con aminas aromáticas

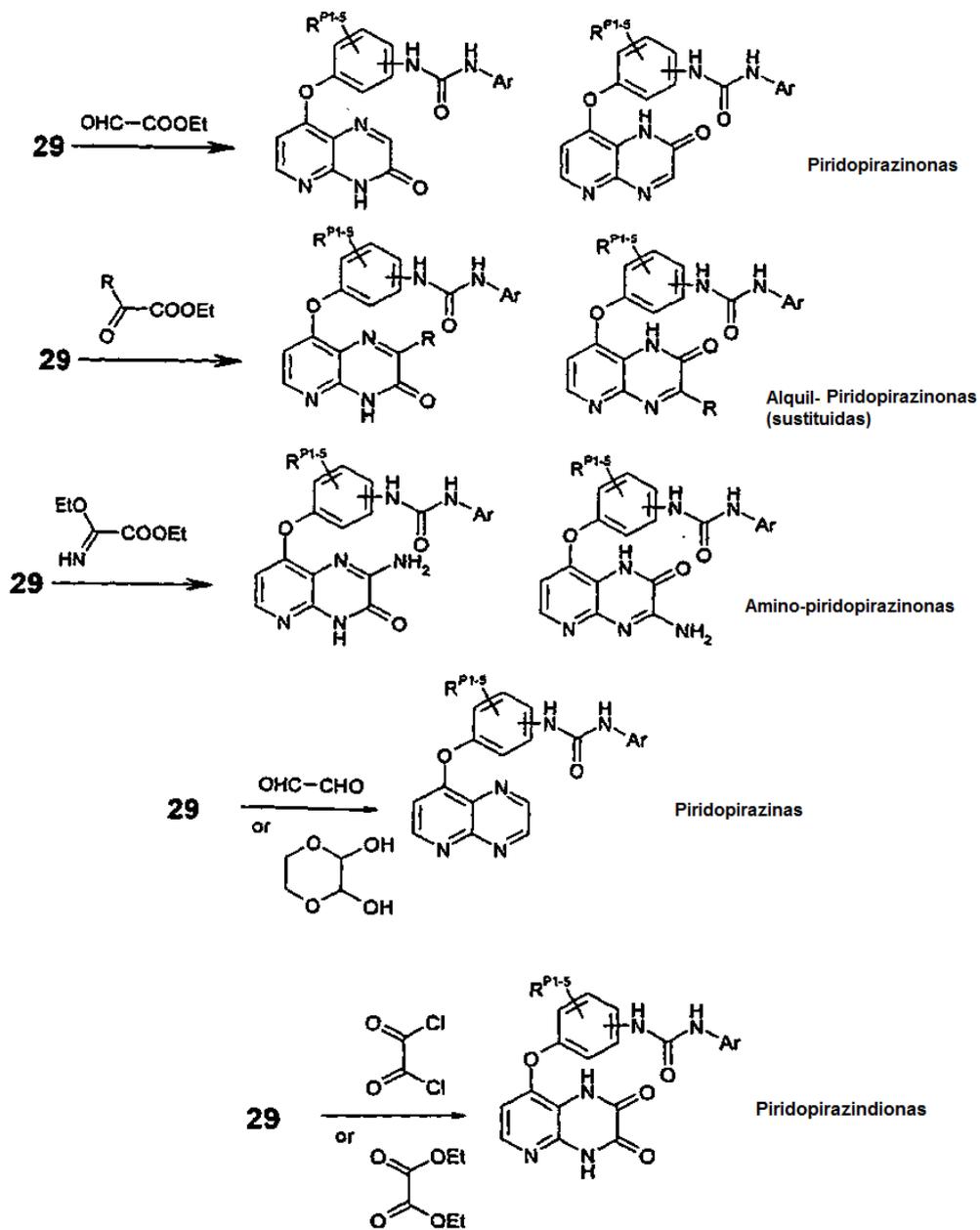
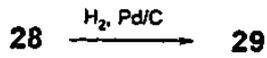
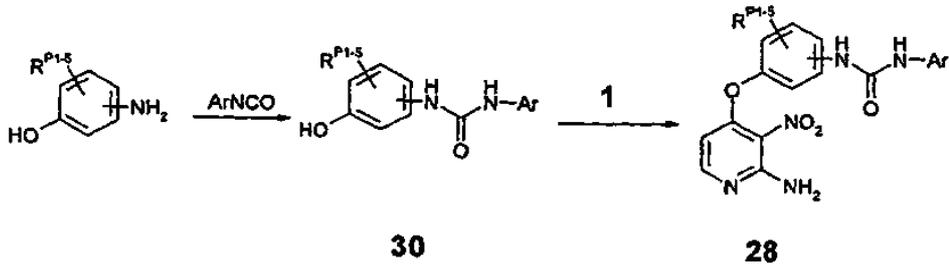
para dar las correspondientes ureas, tal como se ilustra en el Esquema 8.



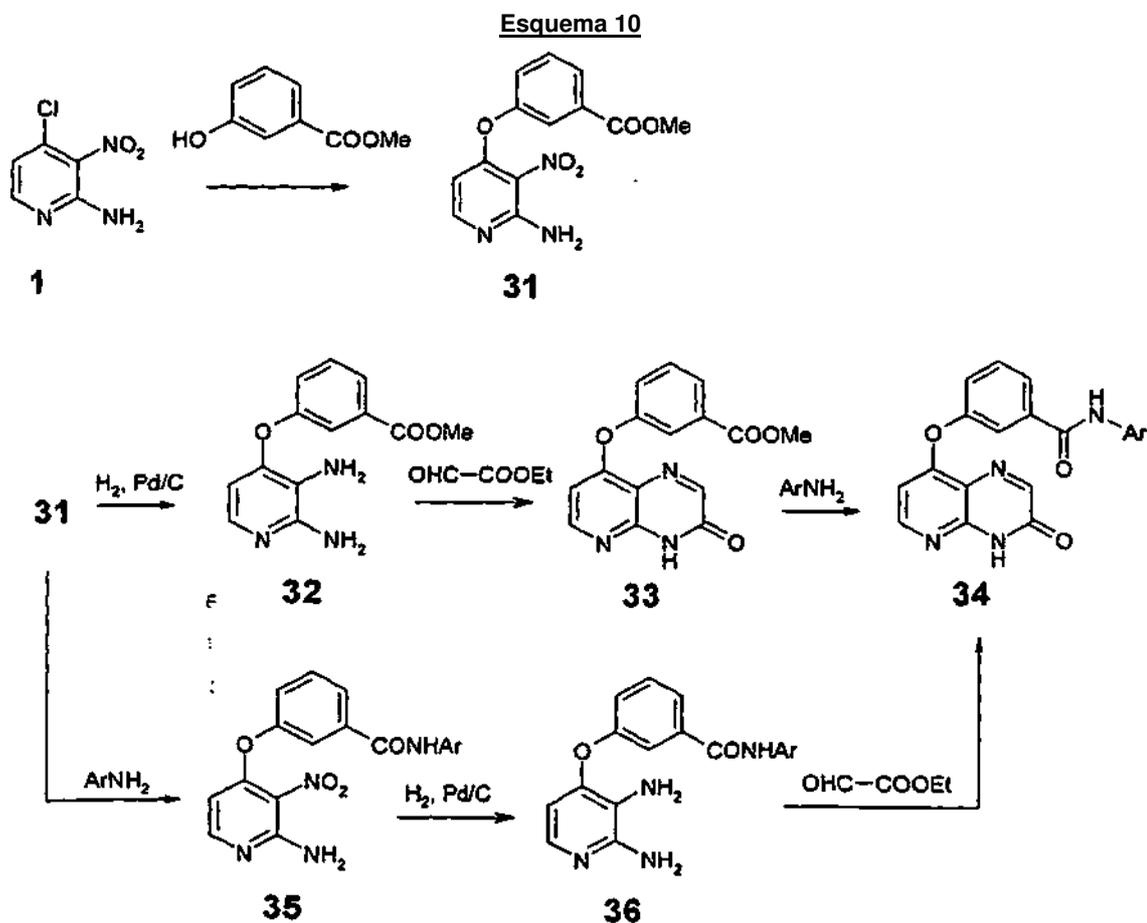
- 5 Una estrategia alternativa es llevar a cabo las reacciones descritas en los Esquemas 7 y 8 (formación de urea o amida) en el intermedio amino-nitro **2** antes de la ciclación. Del mismo modo, los aminofenoles pueden reaccionar con isocianatos para formar el intermedio **30**, que se acopla después con **1** para proporcionar **28**. Tal enfoque se ejemplifica para el enlazador urea en el Esquema 9. Se pueden usar procedimientos similares para los compuestos con otros enlazadores.

10





Los compuestos con el enlazador amida inverso se pueden obtener a partir de la reacción del material de partida **1** con ácidos benzoicos-hidroxilo. Por ejemplo, **1** puede reaccionar con 3-hidroxibenzoato de metilo para formar el intermedio **31**. Este intermedio puede reducirse al intermedio **32** diamino y ciclarse en uno de los armazones descritos en los Esquemas 2, 4-6, después se hace reaccionar con arilo o heteroarilo amina para proporcionar el producto final. Como ilustración está la formación de piridopirazinona **34** a través del éster intermedio **33**. Como alternativa, el intermedio **31** se puede hacer reaccionar con la arilamina para proporcionar **35**, reducir en la diamina **36** y ciclizar en el mismo producto **34** (Esquema 10).

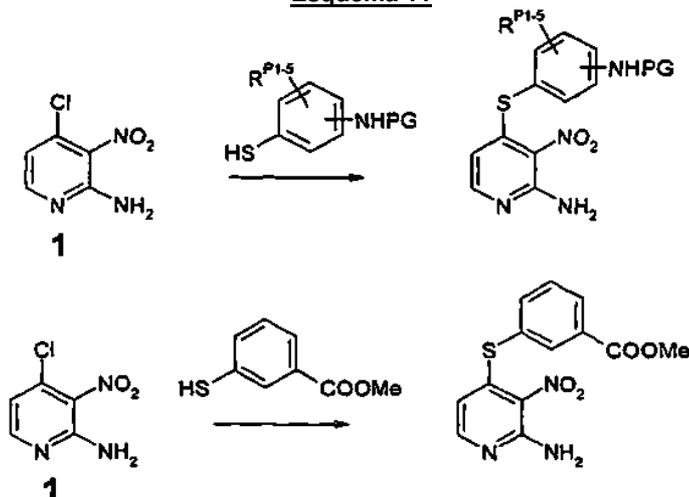


10

15

Los compuestos con otros enlazadores entre el sistema bicíclico de unión de bisagra y el anillo medio se pueden obtener haciendo reaccionar el material de partida **1**, con, por ejemplo, mercaptoanilinas, aminoanilinas o ésteres mercaptobenzoicos, como se ejemplifica en el Esquema 11. Los productos intermedios obtenidos de este modo se pueden convertir adicionalmente en inhibidores que contienen los mismos armazones descritos para los compuestos O-enlazadores utilizando procedimientos similares a los de los Esquemas 1-10.

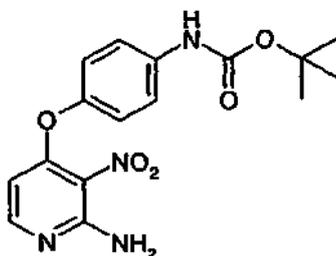
Esquema 11

Síntesis química

- 5 Todos los materiales de partida, reactivos y disolventes para las reacciones fueron de grado reactivo y se usaron tal como se adquirieron. Los disolventes de cromatografía eran de grado HPLC y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) usando gel de sílice Merck 60 en placas para capa fina F-254. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice Merck 60 (0,015-0,040 mm) o en columnas de gel de sílice Isolute flash de Si y Si II desechables. La TLC preparativa se llevó a cabo en placas de TLC prerrecubiertas Macherey-Nagel 809 [023] SIL G-25 UV₂₅₄ o placas de TLC preparativa prerrecubiertas, 2000 µm con UV₂₅₄. Los análisis CL-EM se realizaron en un sistema HPLC Micromass LCT/Water's Alliance 2795 con una columna Discovery 5 µm, C18, 50 mm x 4,6 mm i.d. de Supelco a una temperatura de 22 °C utilizando los siguientes sistemas de disolventes: Disolvente A: Metanol; Disolvente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua a caudal de 1 ml/min. Gradiente comenzando con 10 % de A/90 % de B 0-0,5 minutos, después 10 % de A/90 % de B a 90 % A/10 % de B de 0,5 minutos y 6,5 minutos, y continua a 90 % de A/10 % de B hasta el 10 minutos. De 10 a 10,5 minutos, el gradiente volvió de nuevo a 10 % de A/90 %, donde las concentraciones se mantuvieron hasta los 12 minutos. La detección UV fue a 254 nm y la ionización fue electropulverización por iones positivos o negativos. El intervalo de peso molecular de exploración es 50-1000. Las muestras se suministraron como 1 mg/ml en DMSO o metanol con 3 µl inyectados en un bucle de llenado parcial. Los espectros de RMN se registraron en DMSO-d₆ en un espectrómetro Bruker Avance de 500 MHz.

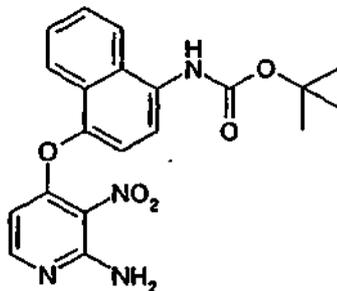
(1) Acoplamiento de 2-amino-3-nitro-4-cloropiridina con fenolatosSíntesis 1

4-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



- 30 Método A1: Se disolvió 4-hidroxifenilcarbamato de *tert*-butilo (3,63 g, 17,4 mmol) en DMF seca (150 ml). Se añadió *tert*-butóxido potásico (2,62 g, 23,4 mmol) y se continuó la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió en una porción 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (3,0 g, 17,3 mmol) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se calentó a continuación a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (1 x 800 ml) y salmuera (2 x 800 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice (eluyente acetato de etilo: ciclohexano 1:2) para dar 4,0 g (rendimiento del 63 %) de 4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo.

RMN de ¹H (CDCl₃) 6 (ppm), J (Hz): RMN de ¹H δ (ppm), J (Hz): 1,54 (9H), 6,04 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,15 (s ancho, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz). CL-EM (m/z): 347 (M + H, 100).

Síntesis 24-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo

5

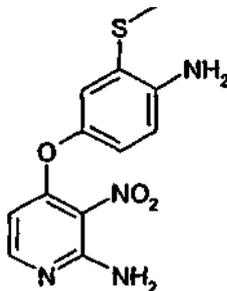
Se usó el Método A1 con 4 hidroxinaftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,9 g, 15 mmol) para producir 4 (2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi) naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,4 g, rendimiento del 90 %) tras la recristalización a partir de diclorometano.

10

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,58 (s, 9H), 5,92 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 6,21 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), CL-EM: m/z 397 (M + H, 100).

15 Síntesis 3

4-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina



20

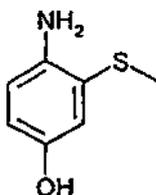
Método A2 Se añadió hidruro sódico (148 mg) a DMSO seco (5,5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 20 minutos en una atmósfera de Ar. Se añadió 4-amino-3 (metiltio) fenol (573 mg, 3,7 mmol) a la misma y la mezcla se agitó durante 10 minutos más. A continuación, se añadió 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (3,7 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en primer lugar con una solución de hidrógenocarbonato sódico acuoso saturado, después con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (657 mg, 61 %) que se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-DCM, 1:1) en forma de un sólido de color pardo rojizo (Fr 0,56, EtOAc-DCM, 1:1).

25

30 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,36 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, NH_2 , Ph), 5,92 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,8$ Hz), 6,75 (dd, 1H, H_{Ph} , $J = 8,6$ Hz y $J = 2,1$ Hz), 6,81 (dd, 1H, H_{Ph} , $J = 8,7$ y $J = 2,6$ Hz), 6,98 (d, 1H, H_{Ph} , $J = 2,6$ Hz), 7,07 (s ancho, 2H, NH_2 , Py), 7,95 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 99,8, 114,7, 119,7, 120,7, 121,4, 121,5, 143,2, 145,1, 152,8, 153,6, 159,9. CL-EM (m/z): 293 (M+H, 100), $T_r = 5,87$ min.

35 Síntesis 4

4-amino-3-(metiltio)fenol

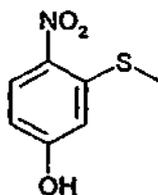


Método C4: Una suspensión de polvo de hierro (220 mg, 4 mmol), NH₄Cl (310 mg, 5,8 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (4 ml/1,2 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. Se añadió 3 (metiltio) -4-nitrofenol (185 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión oscura se filtró sobre Celite y se lavó con MeOH. Tras eliminar el disolvente, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró una vez más. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y después se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color gris-verdoso (80 mg, rendimiento del 53 %).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 2,29 (s, 3H, HME), 4,48 (sa, 2H, NH₂), 6,44 (d, 1 H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 6,54 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,5 Hz), 6,61 (s, 1 H, H_{arom}), 8.58 (s ancho, 1H, OH). RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 15,9, 114,7, 115,4, 116,5, 120,1, 139,5, 148,7. CG-EM (m/z): 155,09.

Síntesis 5

3-(metiltio)-4-nitrofenol

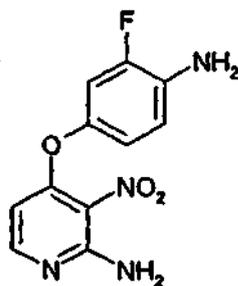


A una solución de 3-fluoro-4-nitrofenol (2 g, 12,7 mmol) en DMF seca (67 ml) se añadieron mediante alícuotas de 2 equivalentes de tiometóxido de sodio (1,78 g, 25,5 mmol) seguido de 3 equivalentes de carbonato de potasio (5,27 g, 38,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 23 horas y después se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (60 ml) y salmuera (60 ml) y después se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,12 g, 90 %) en forma de un polvo amarillo.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 2,44 (s, 3H, HME), 6,72 (d, 1H, H_{arom}, J = 9,0 Hz), 6,79 (s, 1 H, H_{arom}), 8,19 (d, 1H, H_{arom}, J = 9,1 Hz), 11,20 (s ancho, 1 H, OH). RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 15,2, 111,3, 112,0, 128,7, 136,7, 142,0, 162,9.

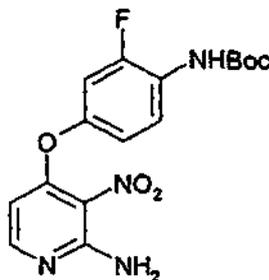
Síntesis 6

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina



Se usó el método A2 se usó con 4-amino-3-fluorofenol (1,00 g, 7,9 mmol) para dar 1,8 g (rendimiento del 86 %) de 4 (4-amino-3- fluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina en forma de un sólido oscuro.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 5,17 (sa, 2H), 5,94 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 11,7 Hz) 7,09 (s ancho, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,7 Hz). CL-EM (m/z): 235 (M+H, 100).

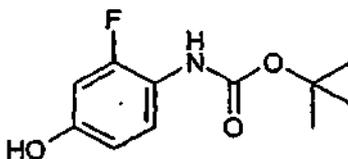
Síntesis 74-(4-N-(*tert*-butoxicarbanil amino-3-fluorofenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina

5

Se usó el Método A1 con 4-N-Boc-amino-3-fluorofenol (1,2 g, 5,4 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo cristalino (1,9 g, 96 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,08 (d, 1H, $J = 5,5$, H_{py}), 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (s, 2H, NH_2), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 8,04 (d, 1H, $J = 5,5$, H_{py}), 9,03 (s, 1H, NH_{Boc}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,5, 100,7, 108,8 (d, $J_{\text{FC}} = 23,1$), 116,2 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 121,7, 124,3 (d, $J_{\text{FC}} = 12,2$), 125,4, 149,4 (d, $J_{\text{FC}} = 10,1$), 153,0, 153,3, 153,9, 154,1 (d, $J_{\text{FC}} = 249$), 158,6; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,7; CL-EM (m/z): 365,0 (M+H, 100).

15

Síntesis 82-Fluoro-4-hidroxifenilcarbamato de *tert*-butilo

20

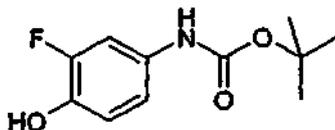
25 Método B: Se añadió 4-amino-3-fluorofenol (10,61 g, 83,5 mmol) a una mezcla fundida de Boc_2O (18,29 g, 83,8 mmol) y InCl_3 (188 mg, 0,85 mmol) a 35 °C. La mezcla de color negro se agitó a 35 °C durante 2 h, tiempo durante el cual se convirtió en un aceite espeso y negro. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y H_2O (200 ml) y se continuó la agitación durante 10 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 200 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El aceite negro resultante se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (50 ml) y se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con 5 \rightarrow 7 % de EtOAc en CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo claro.

Rendimiento: 16,7 g (90 %).

30

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,08 (d, 1H, $J = 5,5$, H_{py}), 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (s ancho, 2H, NH_2), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 8,04 (d, 1H, $J = 5,5$, H_{py}), 9,03 (s, 1H, NH_{Boc}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 78,6, 102,7 (d, $J_{\text{FC}} = 22,2$), 110,8 (d, $J_{\text{FC}} = 2,7$), 117,1 (d, $J_{\text{FC}} = 12,6$), 127,2, 153,7, 155,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,3$), 156,1 (d, $J_{\text{FC}} = 246$); RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -121,6; CL-EM (m/z): 172,0 (M+H, 100).

35

Síntesis 94-hidroxi-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

40

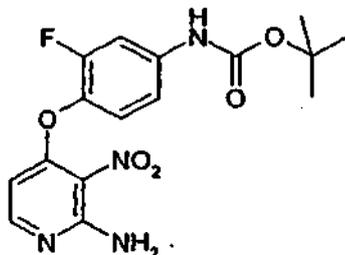
45 Usando el Método B con 4-amino-2-fluorofenol (1,6 g, 12,7 mmol), el compuesto del título (1,26 g, 44 %) se obtuvo después de 1 hora, y se purificó usando Biotage (EtOAc-DCM: 1-1) para dar un polvo de color rosa pálido. (Fr 0,86, EtOAc-DCM, 1-1).

45

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu); 6,82 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9,2$ Hz), 6,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,29 (d, 1H, H_{arom} , $J = 13,5$ Hz), 9,18 (s, 1H, OH), 9,36 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -134,62.

5 Síntesis 10

4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo



10

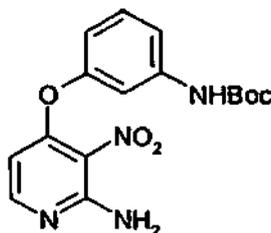
Usando el Método A1 con 4-hidroxi-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (1,26 g, 5,5 mmol), el compuesto del título (1,99 g, 99 %) se obtuvo después de 1 hora de agitación en forma de un polvo amarillo.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,52 (s, 9H, *tert*-Bu); 5,98 (d, 1H, H_{pyr} , $J = 5,7$ Hz), 7,21 (s, 2H, NH_2), 7,32 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (m, 1H, H_{arom}), 8,02 (d, 1H, H_{pyr} , $J = 5,4$ Hz), 9,74 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -128,76. CL-EM (m/z): 365 (M+H, 100), $T_r = 2,58$ min.

20 Síntesis 11

20

4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina



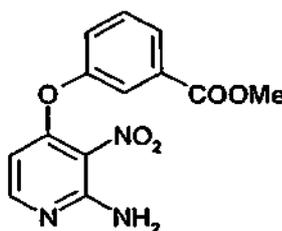
25 Se usó el Método A1 con 3-N-Boc-amino-fenol (1,2 g, 5,4 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo cristalino (1,7 g, 90 %).

30 RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5,36 (s, 2H, NH_2), 6,00 (d, 1H, H_{pyr} , $J = 5,7$), 6,77 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,9$), 7,32-7,36 (m, 2H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{pyr}), 9,56 (s, 1H, NH); CL-EM (m/z): 346,1 (M+H, 100), $T_r = 7,10$ min.

35 Síntesis 12

35

3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo

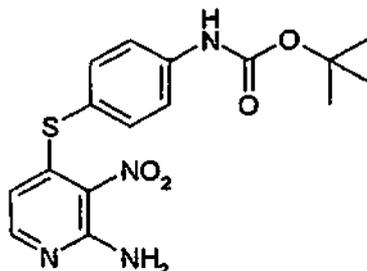


Se usó el Método A1 con 3-hidroxibenzoato de metilo (800 mg, 4,7 mmol) para dar el compuesto del título (760 mg, rendimiento del 53 %).

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm), J (Hz): 3,86 (s, 3H, Me), 6,04 (d, 1H, H_{pyr} , $J = 6,0$ Hz), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,52 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,63-7,66 (m, 1H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,04 (d, 1H, H_{pyr}); CL-EM (m/z): 290 (M+H, 100).

5 Síntesis 13

4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iltio)fenilcarbamato de *terc*-butilo

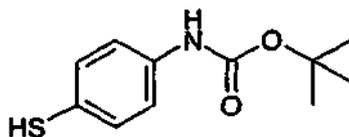


10 Método A3: Se añadió DMSO seco (15 ml) a NaH (1,24 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 25,7 mmol) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de Ar. Después de 5 minutos, se añadió en tres porciones 4-mercaptofenilcarbamato de *terc*-butilo sólido (6,98 g, 31,0 mmol), lo que llevó a la formación de una solución de color amarillo, mientras que se produjo eferescencia. Después de 15 min de agitación a TA, se añadió
15 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (5,38 g, 31,0 mmol) de una vez. La solución de color amarillo/pardo se agitó durante 30 min y después se añadió EtOAc (150 ml) y H_2O (400 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO_3 saturado (150 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante. Rendimiento: 11,2 g (cuantitativo).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,49 (s, 9H, *terc*-Bu), 5,83 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{pyr}), 7,47 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 7,64 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 7,87-7,89 (m, 3H), 9,69 (s, 1H, NH_{Boc}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,6, 110,3, 119,4, 121,5, 124,8, 136,4, 141,4, 152,3, 152,5, 153,6, 156,2; CL-EM: 364,0 (M+H, 100); HRMS: m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ [M+H $^+$]: 363,11215; encontrado: 363,11261.

25 Síntesis 14

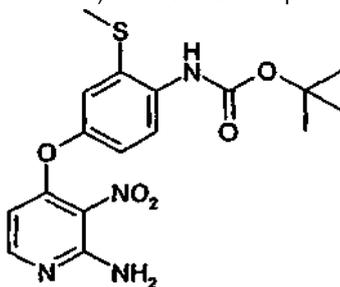
4-mercaptofenilcarbamato de *terc*-butilo



30 Se usó el Método B con 4-aminobencenotiol (8,08 g, 64,5 mmol) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 14,5 g (100 %).
35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *terc*-Bu), 5,08 (s, 1H, SH), 7,17 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 7,34 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 9,27 (s, 1H, NH_{Boc}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,1, 79,0, 118,9, 123,4, 129,6, 130,7, 137,2, 140,0, 152,7.

(II) Protección con Boc de amina

40

Síntesis 154-(4-N-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-tiometil-fenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina

5

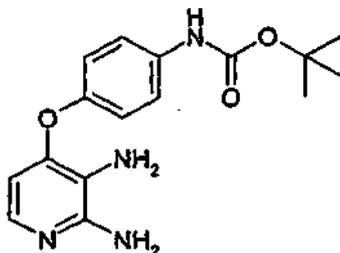
Se usó el Método B con 4-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (2 g, 6,8 mmol). El compuesto del título (2,42 g, 90 %) se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-DCM: 1-1, después EtOAc- MeOH: 95-5) en forma de un polvo (Fr 0,33, EtOAc-MeOH, 95: 5).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu); 2,81 (s, 3H, CH_3); 6,07 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,19 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 7,53 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 8,01 (m, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 9,32 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{carbamato}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4. CL-EM (m/z): 393 (M+H, 100), $T_r = 7,64$ min.

15 (III) Reducción del grupo nitro en ruta en los intermedios habituales (de acuerdo con el Esquema 1)

Síntesis 164-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

20

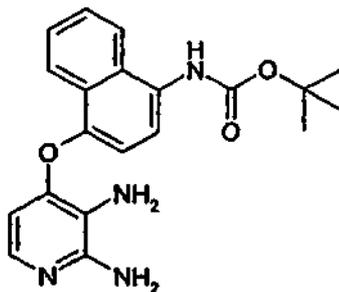


25 Método C1: Se disolvieron 1,56 g (4,5 mmol) de 4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo en 300 ml de una mezcla 1:1 de etanol: acetato de etilo. La solución se mezcló con H_2 , que se pasó a través de un cartucho que contenía Pd/C en un aparato de H-Cube, luego se evaporó para proporcionar 1,26 g (rendimiento 88 %) de 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido espumoso blanco.

30 RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,54 (9H, s), 2,90 (4H, s ancho), 6,60 (1H, sa), 6,17 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz). CL-EM (m/z): 317 (M+H, 100).

Síntesis 174-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo

35

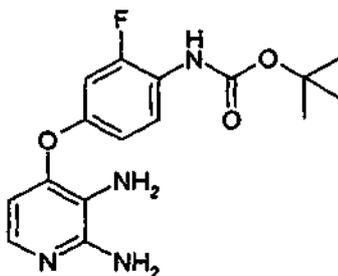


Se usó el Método C1 con 4 (2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-1-naftalen ilcarbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 7,6 mmol) con la mezcla de disolventes MeOH: THF 1:1 para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (2,4 g).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 1,56 (s, 9H), 6,03 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,04 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,57 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,77 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz). CL-EM (m/z): 367 (M+H, 100).

Síntesis 18

4-(4-N-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3-fluorofenoxi)2,3-diaminopiridina

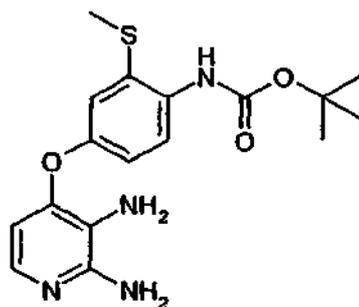


Método C2: Se añadió Pd/C (1,09 g) a una solución de color amarillo de 4 (4-N-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3-fluorofenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina (6,20 g, 17,0 mmol) en EtOAc/EtOH (90/150 ml) y la mezcla de color negro se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h y se filtró sobre Celite. El filtrado de color pardo oscuro se concentró a sequedad, se redisolvió en CH₂Cl₂ ((20 ml) y se cargó en una columna de gel de sílice. Los productos se eluyeron con EtOAc y las fracciones que contenían el compuesto del título eran compuesto y se evaporaron a sequedad. El aceite de color naranja se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió una cantidad igual de hexano. La solución se concentró a sequedad para dar una espuma de color naranja. Rendimiento: 4,30 g (76 %).

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): $\delta = 8,82$ (s, 1H, NH_{Boc}), 7,47 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,28 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 6,87 (m, 1H, H_{arom}), 6,76 (m, 1H, H_{arom}), 6,09 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 5,61 (s, 2H, NH₂), 4,47 (s, 2H, NH₂), 1,45 ppm (s, 9H, *terc*-Bu); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 120,7$ ppm; CL-EM (m/z): 335,3 (M+H, 100), T_r = 2,69 min.

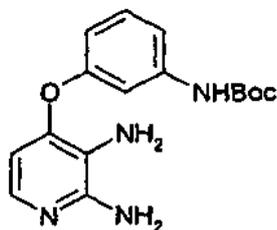
Síntesis 19

4-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)-2(metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo



Usando el Método C4 con 4-(4-N-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3-tiometil-fenoxi)-3-nitro-2-amino-piridina (12,5 g, 31,8 mmol), se obtuvo el compuesto del título (2,07 g, 18 %) después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, después EtOAc-MeOH: 95-5) en forma de un polvo (Fr 0,33, EtOAc-MeOH, 95: 5).

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,44 (s, 9H, *terc*-Bu); 2,39 (s, 3H, CH₃); 5,56 (sa, 2H, NH₂); 6,29 (d, 1H, H_{py}, $J = 6,9$ Hz), 6,87 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,06 (d, 1H, H_{arom}, $J = 2,7$ Hz), 7,31 (m, 2H, H_{py}, $J = 6,8$ Hz + H_{arom}), 7,56 (sa, 2H, NH₂, py), 8,44 (s, 1H, NH_{carbamato}). RMN de ^{13}C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4. CL-EM (m/z): 362 (M+H, 100), T_r = 3,04 min.

Síntesis 204-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-2,3-diaminopiridina

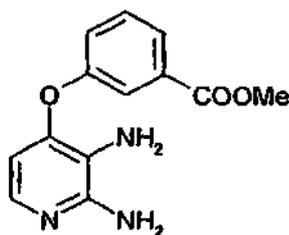
5

Se usó el Método C2 con 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofeniloxi)-2-amino-3-nitro-piridina (2,5 g, 7,2 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido vítreo de color pardo (2,17 g, 95 %).

10 RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4,39 (s, 2H, 5-NH₂), 5,36 (s, 2H, 6-NH₂), 6,02 (d, 1H, H_{pyr}, $J = 5,6$), 6,58 (d, 1H, H_{arom}, $J = 7,9$), 7,19-7,21 (m, 2H, H_{arom}), 7,25 (d, 1H, H_{pyr}), 9,41 (s, 1H, NH); CL-EM (m/z): 316,1 (M+H, 100), $T_r = 4,03$ min.

Síntesis 21

15

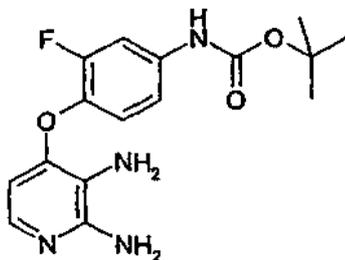
3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)benzoato de *tert*-butilo

20 Se usó el Método C2 con benzoato de 3-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)metilo (760 mg, 2,6 mmol) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, 100 %).

25 RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm), J (Hz): 3,83 (s, 3H, Me), 4,54 (s, 2H, NH₂), 5,68 (s, 2H, NH₂), 6,12 (d, 1H, H_{pyr}, $J = 6,0$ Hz), 7,27-7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (d, 1H, H_{arom}, $J = 1,5$ Hz), 7,52 (t, 1H, H_{arom}, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (d, 1H, H_{pyr}); CL-EM (m/z): 260 (M+H, 100).

Síntesis 22

30

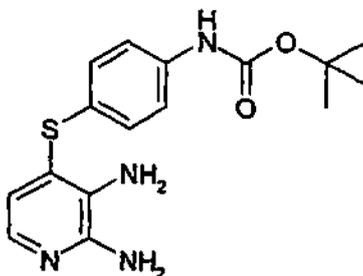
4-(2,3-Diaminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

Usando el Método C2 con 4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (2,15 g, 5,9 mmol), el compuesto del título (1,75 g, 89 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo.

35

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,52 (s, 9H, *tert*-Bu); 4,51 (s ancho, 2H, NH₂), 5,59 (s, 2H, NH₂), 5,88 (d, 1H, H_{pyr}, $J = 4,8$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,22-7,27 (m, 2H, H_{arom}), 7,56 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 12,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 9,61 (s, 1H, NH_{carbamato}). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 29,1, 80,6, 102,2, 107,6, 115,4, 119,2, 123,6, 136,6, 137,3, 138,2, 149,2, 150,9, 153,7, 155,1. RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -129,68. CL-EM (m/z): 335 (M+H, 100), $T_r = 2,00$ min.

40

Síntesis 234-(2,3-Diaminopiridin-4-iltio)fenilcarbamato de *terc*-butilo

5

Método C3: Se disolvió 4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iltio)fenilcarbamato de *terc*-butilo (470 mg, 1,30 mmol) en una mezcla de EtOAc y EtOH (80 ml/40 ml) y se añadió níquel Raney (una cucharada). La suspensión se agitó en una atmósfera de H₂ durante 90 min y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado incoloro se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 430 mg (cuantitativo).

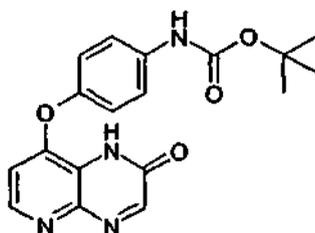
10

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *terc*-Bu), 4,78 (s ancho, 2H, NH₂), 5,61 (s ancho, 2H, NH₂), 6,22 (d, J = 5,3, 1H, H_{py}), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,7, 2H, H_{arom}), 9,43 (s, 1H, N H_{Boc}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 28,1, 79,2,115,3,119,0,122,8, 125,1, 128,8, 131,7, 134,9, 139,1, 148,4, 152,5; CL-EM (m/z): 333,2 (M+H, 100), T_r = 3,06; HRMS (3,98 min): m/z calc. para C₁₆H₂₁N₄O₂S [M+H⁺]: 333,13797; encontrado: 333,13812.

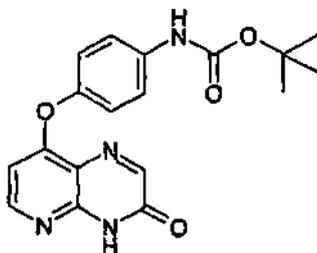
15

(IV). Ciclación en camino a los intermedios habituales1. Ciclación a piridopirazin-3-ona y piridopirazin-2-ona

20

Síntesis 244-(2-Oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

25

4-(3-Oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

30

Método D1: Se disolvió 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-fenilcarbamato de *terc*-butilo (0,86 g, 2,71 mmol) en 15 ml de etanol seco; se añadieron 0,8 ml (4 mmol) de una solución de glicoxalato de etilo al 50 % en tolueno y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó parcialmente y el 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (0,430 g, rendimiento 45 %) se precipitó mediante adición de acetona (10 ml) y se filtró.

35

Se aisló 4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (0,200 g, 21 % de rendimiento) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente diclorometano:acetato de etilo 1:1, Fr = 0,3.

4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,49 (s, 9H), 6,76 (d, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 8,40 (s, 1H), 9,44 (s ancho, 1H), 12,54 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 367 (M+H, 100).

5

4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo:

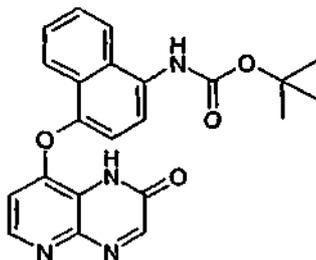
RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,54 (s, 9H), 6,55 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 6,67 (s ancho, 1H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,36 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 12,88 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 367 (M+H, 100).

10

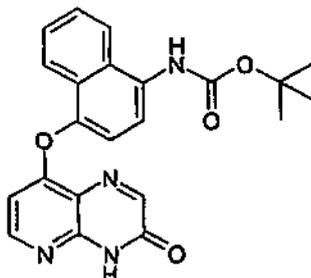
Síntesis 25

4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo

15



4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-carbamato de *terc*-butilo



20

Se usó el Método D1 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,1 g) para dar los compuestos del título 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,45 g, rendimiento del 42 %) y 4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-carbamato de *terc*-butilo (0,24 g, rendimiento del 9 %).

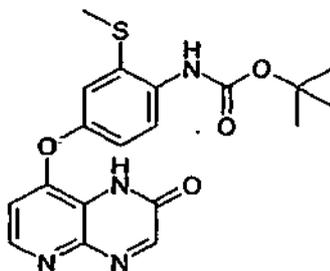
25

4-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-carbamato de *terc*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,51 (s, 9H), 6,63 (d, 1H, 5,6 Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,90 (d, 1H, 7,7 Hz), 8,14 (d, 1 H, 7,7 Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,45 (s, 1H), 9,39 (s ancho, 1H), 12,86 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 405 (M+H, 100).

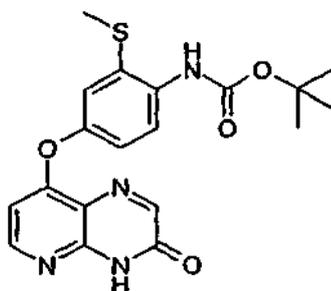
30

4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-carbamato de *terc*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,52 (s, 9H), 6,38 (d, 1H, 5,7 Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8, 14 (d, 1 H, 6,6 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 9,38 (s ancho, 1H), 13,00 (s ancho, 1H). CL-EM: m/z: CL-EM (m/z): 405(M+H, 60), 349 (100).

35

Síntesis 262-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

5

2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

10

Se usó el Método D1 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *terc*-butilo (780 mg, 2,15 mmol) se obtuvieron 2-(metiltio)-4-(3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (134 mg, rendimiento 15 %) y 2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo se obtuvieron carbamato de fenilo (427 mg, 50 % de rendimiento).

15

2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *terc*-Bu); 2,40 (s, 3H, CH_3); 6,87 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,01 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,18 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,42 (s, 1H, NH o CH), 8,46 (s, 1H, NH o CH), 12,57 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 14,9, 27,9, 78,9, 110,1, 116,8, 118,0, 127,4, 132,6, 137,0, 151,3, 153,4. CL-EM (m/z): 433 (M+H, 100), $T_r = 4,42$ min.

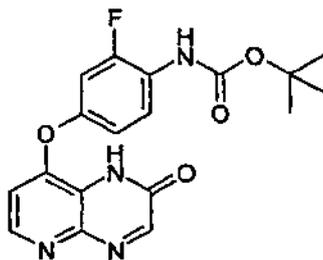
20

3-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, *terc*-Bu); 2,40 (s, 3H, CH_3); 6,59 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,98 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,16 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,36 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,17 (s, 1H, NH o CH), 8,36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,44 (s, 1H, NH o CH), 12,89 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 14,8, 27,9, 78,9, 106,2, 116,7, 117,8, 118,2, 127,5, 132,5, 137,2, 145,4, 150,9, 151,5, 152,0, 153,4, 156,3, 160,5. CL-EM (m/z): 401 (M+H, 100), $T_r = 4,65$ min.

25

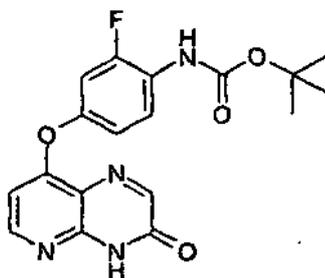
Síntesis 27

30

2-Fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

35

2-Fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



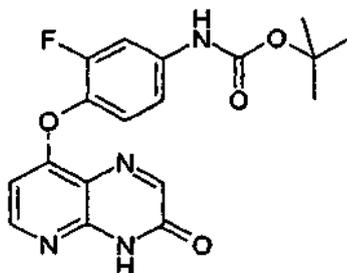
- 5 Usando el Método D1 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (3,50 g, 10,5 mmol), se obtuvieron 2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (2,71 g, 69 %) y 2-fluoro-4-(3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (0,96 g, 25 %)

10 2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): δ = 12,58 (s ancho, 1H, NHAr), 9,03 (s ancho, 1H, NH_{Boc}), 8,41 (s, 1H, H_{arom}), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{py}), 7,66 (vt, J = 8,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,24 (d, 1H, H_{arom}), 7,06 (d, 1H, H_{arom}), 6,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{py}), 1,47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu); RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6): δ = 155,8 (ancho), 154,6, 154,5 (d, J_{FC} = 248 Hz), 153,1, 151,8 (ancho), 150,2 (d, J_{FC} = 10 Hz), 145,4, 144,3 (ancho), 125,7, 124,0 (d, J_{FC} = 12 Hz), 119,9 (ancho), 116,1 (d, J_{FC} = 3 Hz), 110,7, 108,7 (d, J_{FC} = 23 Hz), 79,4, 28,0 ppm; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): δ = -119,9 ppm; CL-EM (m/z): 373,4 (M+H, 100), T_r = 4,20 min; HRMS (5,15 min): m/z calc. para C₁₈H₁₈FN₄O₄ [M+H⁺]: 373,13066; encontrado: 373,13099.

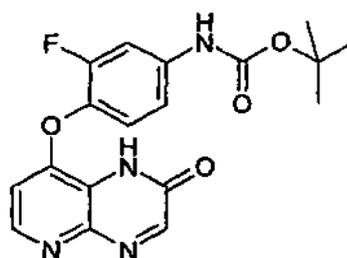
20 2-fluoro-4-(3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): δ = 12,90 (s ancho, 1H, NHAr), 9,01 (s ancho, 1H, NH_{Boc}), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{py}), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 7,66 (vt, J = 8,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,22 (d, 1H, H_{arom}), 7,01 (d, 1H, H_{arom}), 6,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{py}), 1,47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu); RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6): δ = 160,2, 156,4, 154,6 (d, J_{FC} = 249 Hz), 153,1, 152,2, 151,2, 150,5 (d, J_{FC} = 10 Hz), 145,6, 125,8, 123,9 (d, J_{FC} = 12 Hz), 118,5, 116,0 (d, J_{FC} = 3 Hz), 108,5 (d, J_{FC} = 23 Hz), 106,8, 79,4, 28,0 ppm; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): δ = 119,8 ppm; CL-EM (m/z): 373,1 (M+H, 100), T_r = 4,40 min; HRMS (5,34 min): m/z calc. para C₁₈H₁₇FN₄O₄ [M+H⁺]: 373,13066; encontrado: 373,13071.

25 Síntesis 28

3-Fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



- 30 2-Fluoro-4-(3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



- 35 Usando el Método D1 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (1 g, 2,99 mmol), se obtuvo una mezcla de dos isómeros (1,01 g, 90 %) en una relación 53/47. El polvo en bruto se purificó mediante un

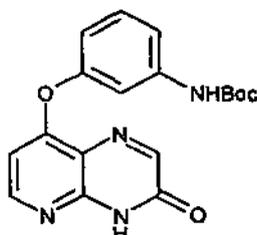
sistema Biotage para dar 3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (185 mg, rendimiento del 17 %) y 3-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (370 mg, rendimiento 34 %) en forma de un polvo blanquecino.

5 3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,55 (s, 9H, *tert*-Bu); 6,56 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 7,37 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (s, 1 H, CH), 8,37 (d, 1 H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 9,75 (s, 1H, NH), 12,95 (s, 1H, NH). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,9, 80,6, 106,0, 107,4, 115,6, 118,7, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,2, 153,7, 155,1, 157,5, 161,5. RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -128,42. CL-EM (m/z): 373 (M+H, 100), $T_r = 2,43$ min.

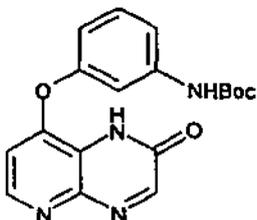
10 3-fluoro-4-(3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,53 (s, 9H, *tert*-Bu); 6,83 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 7,32-7,41 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1 H, H_{arom}), 8,37 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 8,45 (s, 1H, CH), 9,75 (s, 1H, NH), 12,65 (s, 1H, NH). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,9, 80,6, 107,4, 110,0, 115,6, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,0, 153,9, 155,4, 157,5, 161,5. RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -128,12. CL-EM (m/z): 373 (M+H, 100), $T_r = 2,33$ min.

Síntesis 29

20 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



25 Usando el Método D1 con 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)2,3-diaminopiridina (1,00 g, 3,16 mmol), se obtuvo 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (274 mg, 24 %) y 3-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (445 mg, 1,26 mmol, 40 %).

30 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo:

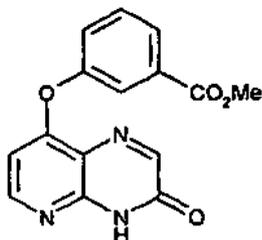
35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,59 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,81-6,83 (m, 1H, H_{arom}), 7,36-7,39 (m, 3H, H_{arom}), 8,17 (s 1H, H_{arom}), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 9,56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,89 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). CL-EM (m/z): 299 (M+H, 100).

3-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo:

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,84 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 6,86 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 7,33-7,39 (m, 2H, H_{arom}), 7,42 (s, 1H, H_{arom}), 8,36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 8,41 (s 1H, H_{arom}), 9,57 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,54 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). CL-EM (m/z): 299 (M+H, 100).

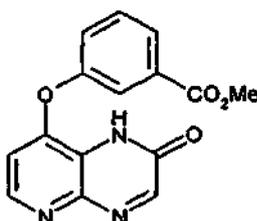
Síntesis 30

3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo



5

3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo

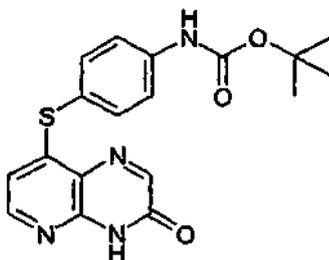


10

El método D1 se usó con 3-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (1,00 g, 3,86 mmol) para dar 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo (402 mg, 35 %) y 3-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo (750 mg, 2,52 mmol, 65 %).

15 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,85 (s, 3H, OMe), 6,68 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,53 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 7,65 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,68 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,3$ Hz, $J = 1,6$ Hz) 7,88 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 8,17 (s 1H, H_{arom}), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 12,93 (s, 1H, NH). CL-EM (m/z): 298 (M+H, 100).

20 3-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,86 (s, 3H, OMe), 6,97 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,56 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 7,66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,74 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz, $J = 1,8$ Hz) 7,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,43 (s 1H, H_{arom}), 12,58 (s, 1H, NH), CL-EM (m/z): 298 (M+H, 100).

25 Síntesis 314-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo

30

El método D1 se usó con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (1,058 g, 3,18 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 640 mg (54 %).

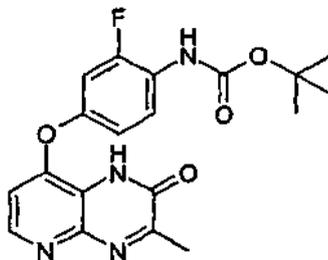
35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,50 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,35 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 7,52 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 7,67 (d, $J = 8,7$, 2H, H_{arom}), 8,19 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 8,20 (s, 1H, H_{arom}), 9,70 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,84 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,1, 79,6, 114,6, 119,2, 119,5, 123,0, 136,7, 141,7, 143,3, 150,0, 150,9, 152,5, 152,6, 156,7; CL-EM (m/z): 371,1 (M+H, 100), $T_r = 4,97$ min.

40 2. Ciclación en piridopirazin-2-metil-3-ona y piridapirazin-3-metil-2-ona

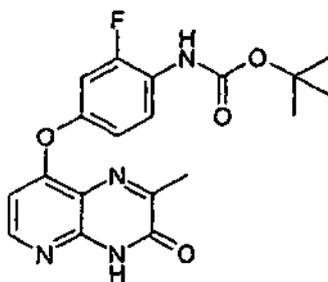
Síntesis 32

2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

5



2-fluoro-4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



10

Método D2. Se disolvió 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,9 mmol) en EtOH seco (5 ml) y se añadió piruvato de etilo (1 ml, 9 mmol) de una vez. Después de agitar durante 16 horas a TA, el precipitado se filtró y los dos isómeros se separaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc como eluyente).

15

2-Fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: 200 mg (58 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu); 2,48 (s, 3H, CH_3 3C), 6,88 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 7,03 (d, 1H, H_{arom}), 7,22 (d, 1H, H_{arom}), 7,66 (vt, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,32 (d, $J = 5,3$ Hz, H_{py}), 9,00 (s ancho, 1H, NH_{Boc}), 12,41 (s ancho, 1H, NH_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8" (s ancho, 1H, NH_{arom}); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -119,9$ ppm; CL-EM (m/z): 331,1. (M+H-*tert*-Bu, 100), $T_r = 4,36$ min.

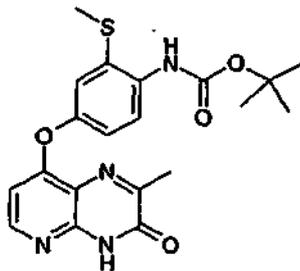
20

2-Fluoro-4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: 130 mg (38 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu), 2,42 (s, 3H, CH_3), 6,60 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 7,03 (d, 1H, H_{arom}), 7,22 (d, 1H, H_{arom}), 7,66 (vt, $^3J_{\text{FH}} = 8,5$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, H_{py}), 9,00 (s ancho, 1H, NH_{Boc}), 12,77 (s ancho, 1H, NH_{arom}); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3. RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -119,9$ ppm; CL-EM (m/z): m/z 331,1(M+H-*tert*-Bu, 100), $T_r = 4,55$ min

30

Síntesis 33

4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo



35

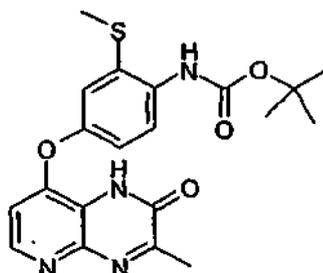
Usando el Método D2 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (570 mg, 1,57 mmol), se obtuvo una mezcla de dos isómeros. Después de enfriar, el producto en bruto se filtró, se lavó con etanol y se secó.

El compuesto del título (131 mg) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, *tert*-Bu); 2,39 (s, 3H, CH₃); 2,43 (s, 3H, CH₃); 6,52 (d, 1H, H_{py}, J = 5,6 Hz), 6,97 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz), 7,15 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,6 Hz), 7,36 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz), 8,27 (d, 1H, H_{py}, J = 5,6 Hz), 8,44 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,75 (s, 1H, NH). CL-EM (m/z): 415 (M+H, 100), T_r = 4,78 min.

Síntesis 34

4-(3-Metil-3-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo

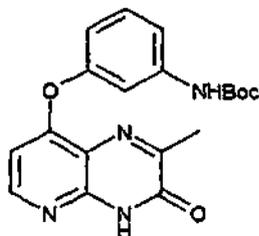


Usando el Método D2 con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (570 mg, 1,57 mmol), se obtuvo una mezcla de los dos isómeros. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc puro), para proporcionar el compuesto del título (206 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

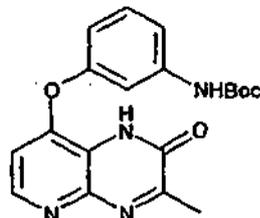
RMN de ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (s, 9H, *tert*-Bu); 2,43 (s, 3H, CH₃); 2,48 (s, 3H, CH₃); 6,83 (d, 1H, H_{py}, J = 5,2 Hz), 6,98 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz), 7,15 (d, 1H, H_{arom}, J = 2,6 Hz), 7,35 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz), 8,31 (d, 1H, H_{py}, J = 5,2 Hz), 8,45 (s, 1H, NH), 12,51 (s ancho, 1H, NH). CL-EM (m/z): 531 (M+H+C₅H₈O₃, 100), T_r = 4,78 min.

Síntesis 35

3-(2-Metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



3-(3-Metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo



El Método D2 se usó con 4-(3-N-(*tert*-butoxicarbonil)aminofenoxi)-2,3-diaminopiridina para dar una mezcla de los 2 isómeros. La mezcla se sometió a cromatografía (eluyente CH₂Cl₂/EtOAc: 1/0 hacia 0/1) para proporcionar en primer lugar 3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (194 mg, 0,527 mmol, 11 %) y después 3-(3-metil-2-oxa-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo (841 mg, 2,28 mmol, 48 %).

3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1,46 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, Me), 6,53 (d, 1H, H_{py}, J = 5,6 Hz), 6,81-6,83 (m, 1H, H_{arom}), 7,36-7,37 (m, 3H, H_{arom}), 8,27 (d, 1H, H_{py}, J = 5,6 Hz), 9,56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,75 (s, 1H, NH_{lactama}). CL-EM (m/z): 369 (M+H, 100).

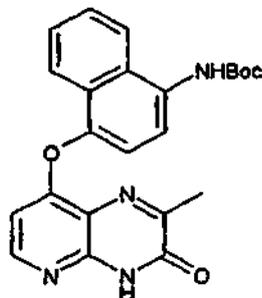
3-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J

(Hz): 1,46 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,48 (s, 3H, Me), 6,80-6,83 (m, 2H, H_{arom}), 7,32-7,37 (m, 2H, H_{arom}), 7,40 (s, 1 H, H_{arom}), 8,31 (d, 1 H, H_{py}, *J* = 5,4 Hz), 9,55 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,38 (s, 1H, NH_{lactama}), CL-EM (m/z): 369 (M+H, 100).

Síntesis 36

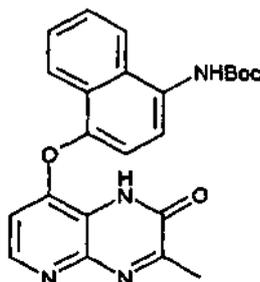
5

4-(2-Metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo



10

4-(3-Metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo



15

El método D2 se usó con 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo para dar una mezcla de isómeros. El residuo se sometió a cromatografía (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc: 6/1 a 0/1, después EtOAc/MeOH: 95/5) para proporcionar en primer lugar 3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido ligeramente amarillo (401 mg, 0,958 mmol, 35 %) y después 4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo (607 mg, 1,45 mmol, 53 %).

20

4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-ilcarbamato de *terc*-butilo: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), *J* (Hz): 1,53 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,01 (s, 3H, Me), 6,32 (d, 1H, H_{py}, *J* = 5,7 Hz), 7,38 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,2 Hz), 7,55-7,58 (m, 1H, H_{arom}), 7,62-7,67 (m, 2H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,6 Hz), 8,20 (d, 1H, H_{py}, *J* = 5,6 Hz), 9,35 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,82 (s, 1H, NH_{lactama}), RMN de ¹³C (6, ppm, DMSO-d₆): 20,50 (CH₃), 28,05 (*terc*-Bu), 79,03 (*terc*-Bu), 105,56, 116,89, 117,37, 121,10, 121,13, 123,56, 126,26, 126,52, 126,79, 129,23, 132,08, 145,63, 146,03, 150,51, 153,98, 156,28, 159,14, 160,49. CL-EM (m/z): 419 (M+H, 100).

25

30

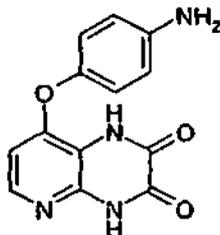
4-(3-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-ilcarbamato de *terc*-butilo: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), *J* (Hz): 1,51 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,52 (s, 3H, Me), 6,58 (d, 1H, H_{py}, 5, *J* = 5,4 Hz), 7,37 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,2 Hz), 7,53-7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,91 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,1 Hz), 8,14 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8,5 Hz), 8,22 (d, 1H, H_{py}, 6, *J* = 5,4 Hz), 9,32 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,66 (s, 1 H, NH_{lactama}), RMN de ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆): 20,93 (CH₃), 28,05 (*terc*-Bu), 79,01 (*terc*-Bu), 108,55, 116,54, 118,89, 121,02, 121,48, 123,38, 126,23, 126,53, 126,59, 129,24, 132,03, 143,82, 144,89, 145,87, 152,08, 153,97, 154,52, 164,03. CL-EM (m/z): 419 (M+H, 100).

35

3. Ciclación a piridopirazin-2,3-diona

Síntesis 37

8-(4-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona



5

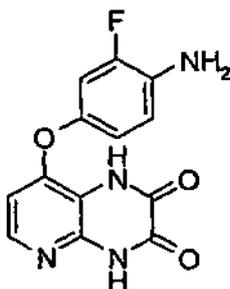
Método D3. Una solución de 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (0,320 g, 1,0 mmol) en oxalato de dietilo (2 ml) se hizo reaccionar dos veces durante 10 minutos en un reactor de microondas (180 °C, 150 W). La solución se enfrió y el sólido se filtró y se lavó con etanol frío. Se obtuvo 8-(4-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2,3 (1H, 4H) diona (70 mg, rendimiento 25 %) en forma de un sólido gris.

10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,36 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 11,76 (s ancho, 1H), 12,28 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 271 (M+H, 100).

15 Síntesis 38

8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[3,2-b]pirazin-2,3(1H, 4H)-diona

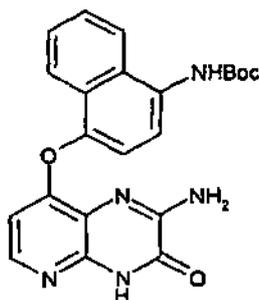


20

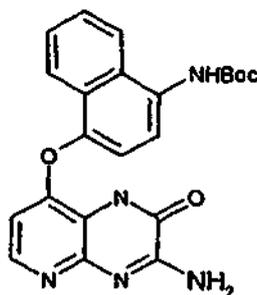
Una solución de 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (1,03 g, 3,08 mmol) se disolvió en EtOH seco (10 ml), se añadió oxalato de dietilo (10 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 96 h, se enfrió a TA y se filtró. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 820 mg (92 %).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,20 (s ancho, 2H, NH_2), 6,44 (d, $J = 5,7$, 1H, H_{py}), 6,79 (m, 1H, H_{arom}), 6,85 (m, 1H, H_{arom}), 6,98 (m, 1H, H_{arom}), 7,91 (d, $J = 5,7$, 1H, rH_{py}), 11,81 (s, 1H, NH), 12,34 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 107,4, 108,4 (d, $J_{\text{FC}} = 21,9$), 113,0, 116,2 (d, $J_{\text{FC}} = 3,0$), 121,9 (ancho), 123,0 (ancho), 140,7, 143,2, 149,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10,1$), 151,2, 153,8 (d, $J_{\text{FC}} = 240$), 154,8, 155,9; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): -123,5 ppm; CL-EM (m/z): 289,1 (M+H, 100).

30

4. Ciclación a 2-aminopiridopirazin-3-onaSíntesis 3935 4-(2-Amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-ilcarbamato de *terc*-butilo

4-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-ilcarbamato de *tert*-butilo



5 **Método D4.** A 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,16 g, 3,17 mmol) disuelto en 15 ml de etanol anhidro, en una atmósfera de argón, se le añadió el clorhidrato de carboetoxiformimidato de etilo (1,72 g, 9,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar a TA, se formó un precipitado. Se recogió y se enjuagó con éter. El primer isómero se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente rosa (275 mg, 21 %). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se resuspendió en EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (eluyente: EtOAc/MeOH: 1/0 a 9/1) para proporcionar el segundo isómero en forma de un sólido ligeramente amarillo (463 mg, 35 %).

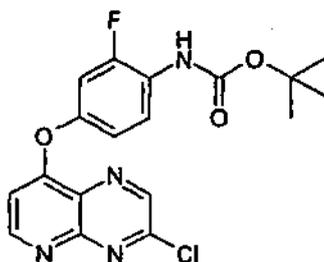
15 4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ¹H (DM- SO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1,51 (s, 9H, *tert*- Bu), 6,31 (d, 1H, H_{py}, 5, J = 5,6 Hz), 7,20 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,52-7,62 (m, 3H, H_{arom}), 7,89-7,91 (m, 2H, H_{arom}), 8,10 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 9,26 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,61 (s, 1H, NH_{lactama}). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 28,06 (C(CH₃)), 78,91 (C(CH₃)), 106,62, 115,63, 119,47, 121,28, 121,58, 123,43, 126,26, 126,42, 126,48, 129,44, 131,17, 142,99, 143,57, 147,15, 151,74, 152,72, 154,07, 156,97. CL-EM (m/z): 420 (M+H, 100).

20 Segundo isómero, 4-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,51 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,28 (d, 1H, H_{py}, J = 5,5 Hz), 7,30 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,62-7,53 (m, 2H, H_{arom}), 7,95 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 8,00 (d, 1H, H_{arom}, J = 5,5 Hz), 8,04 (t, 1H, H_{arom}, J = 8,3 Hz), 8,12 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,7 Hz), 9,29 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,41 (s, 1H, NH_{lactama}). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 28,17 (*tert*- Bu), 79,06 (*tert*- Bu), 104,81,114,12, 116,17, 119,24, 121,27, 121,77, 123,40, 126,52, 126,57, 129,39, 131,69, 144,40, 146,51, 146,90, 151,12, 151,13, 154,13, 154,89.

5. Conversión de piridopirazin-2-ona y piridopirazin-3-ona en 2-amino-piridopirazina y 3-amino-piridopirazina

30 Síntesis 40

4-(3-Cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

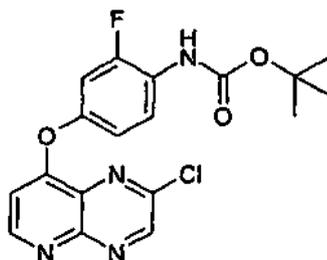


35 **Método D5:** Se añadió N-cloro-succinimida (91 mg, 681 μmol) a una solución de trifetilfosfina (178 mg, 678 μmol) en 1,4-dioxano seco (4 ml) en una atmósfera de Ar, produciendo una suspensión de color blanco. Después de 30 min, se añadió de una vez 2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (48 mg, 129 μmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de color negro se enfrió a TA, se añadió Et₃N (1 ml) y se evaporaron todos los volátiles. El residuo de color negro se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se cargó en una columna de gel de sílice (empaquetada con Et₂O). La elución con éter proporcionó el compuesto del título como la primera banda rápida (Fr = 0,83 en Et₂O), que se concentró a sequedad para dar un sólido de color blanco. Rendimiento: 34 mg (68 %).

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,48 (s, 9H, *tert*- Bu), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,71 (m, 1H,

H_{arom} , 8,98 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 9,06 (s, 1H, NH_{Boc}), 9,12 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,5, 108,8 (d, $J_{\text{FC}} = 23,1$), 109,9, 116,2 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 124,3 (d, $J_{\text{FC}} = 11,6$), 125,8, 129,3, 145,3, 149,8, 150,2 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 150,8, 153,1, 154,6 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 156,1, 161,0; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -119,6; CL-EM (m/z): 391,1 (M+H, 100), $T_r = 4,40$ min.

5

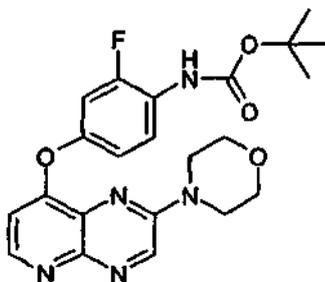
Síntesis 414-(2-Cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

10

El método D5 se usó con 2-fluoro-4-(2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo para dar el producto del título como cristales de color blanquecino. Rendimiento: 250 mg (50 %).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,48 (s, 9H, *tert*-Bu), 7,09-7,14 (m, 2H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,73 (m, 1H, H_{arom}), 8,97 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 9,07 (s, 1H, NH_{Boc}), 9,23 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,5, 109,0 (d, $J_{\text{FC}} = 23,1$), 110,0, 116,4 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 124,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,6$), 125,7, 129,8, 146,6, 149,0, 149,8 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 150,7, 153,1, 154,6 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155,0, 160,1; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -119,6; CL-EM (m/z): 391,1 (M+H, 100), $T_r = 4,80$ min.

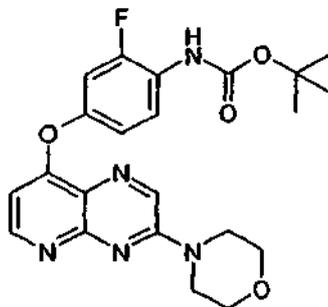
20

Síntesis 422-Fluoro-4-(2-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

25

30 Método D6: Se añadió morfolina (500 μl , exceso) a 4-(2-cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (68 mg, 174 μmol) en argón y la solución de color amarillo se agitó a TA durante 45 min. A continuación, se añadió H_2O (10 ml) y el precipitado sólido de color amarillo se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 69 mg (90 %).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,69 (s ancho, 8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,96 (m, 2H, H_{arom}), 7,04 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 7,15 (m, 1H, H_{arom}), 7,59 (m, 1H, H_{arom}), 8,57 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 8,96 (s, 1H, NH_{Boc}), 8,98 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 44,5, 65,8, 79,3, 107,8 (d, $J_{\text{FC}} = 23,1$), 111,5, 115,3 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 122,9 (d, $J_{\text{FC}} = 11,6$), 125,8, 128,8, 139,5, 147,8, 147,9, 151,1, 152,3 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 153,2, 154,8 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 157,6; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,3; CL-EM (m/z): 442,2 (M+H, 100), $T_r = 4,70$ min.

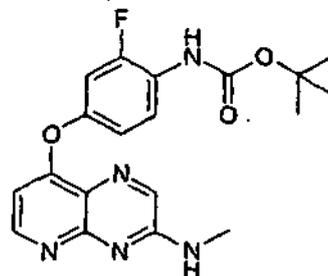
Síntesis 432-Fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

5

El método D6 se usó con morfolina y 4-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil-carbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 117 mg (89 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,48 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,77 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3,84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6,72 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 7,00 (m, 2H, H_{arom}), 7,21 (m, 1H, H_{arom}), 7,63 (m, 1H, H_{arom}), 8,65 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 8,85 (s, 1H, H_{arom}), 9,00 (s, 1H, NH_{Boc}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 44,4, 65,9, 79,4, 106,4, 108,2 (d, $J_{\text{FC}} = 23,1$), 115,7 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 122,6, 123,3 (d, $J_{\text{FC}} = 11,6$), 125,9, 136,4, 146,7, 151,4 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 152,2, 153,2, 153,8, 153,9, 154,7 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160,0; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,0; CL-EM (m/z): 442,2 (M+H, 100), T_r = 3,48 min.

15

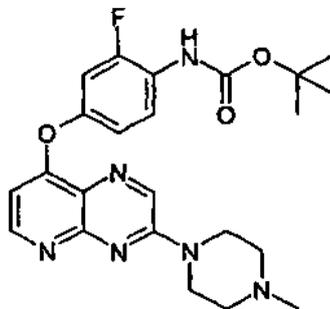
Síntesis 442-Fluoro-4-(3-(metilamino)pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

20

El método D6 se usó con metilamina y 4-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil-carbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 mg (90 %).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,95 (d, $J = 4,7$, 3H, NHCH₃), 6,62 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 6,97 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 8,03 (c ancho, $J = 4,7$, 1H, NHCH₃), 8,30 (s, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 8,97 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 27,1, 28,0, 79,4, 105,6, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 23,0$), 115,8 (d, $J_{\text{FC}} = 2,9$), 122,3, 123,4 (d, $J_{\text{FC}} = 11,9$), 125,8 (ancho), 139,7 (ancho), 151,3 (d, $J_{\text{FC}} = 10,0$), 152,8, 153,2, 153,4, 154,7 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155,3, 160,1; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,0; CL-EM (m/z): 386,1 (M+H, 100), T_r = 3,13 min.

30

Síntesis 452-Fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo

5

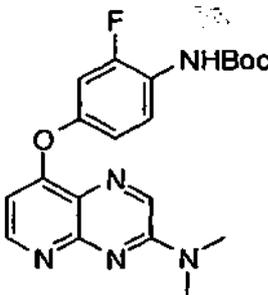
El método D6 se usó con N-metilpiperazina y 4-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 142 mg (92 %).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,46 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,84 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6,68 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 6,98 (m, 1H, H_{arom}), 7,19 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 8,62 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 8,84 (s, 1H, H_{arom}), 8,97 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 43,9, 45,6, 54,2, 79,4, 106,2, 108,2 (d, $J_{\text{FC}} = 22,8$), 115,7 (d, $J_{\text{FC}} = 3,1$), 122,4, 123,4 (d, $J_{\text{FC}} = 11,9$), 125,9, 136,4, 151,4 (d, $J_{\text{FC}} = 10,0$), 152,3, 153,2, 153,7, 154,7 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160,1; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,0; CL-EM (m/z): 455,2 (M+H, 100), $T_r = 2,43$ min.

15

Síntesis 464-(3-(Dimetilamino)pirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

20



25

El método D6 se usó con 4-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (270 mg, 0,67 mmol) y dimetilamina para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 233 mg (91 %).

30

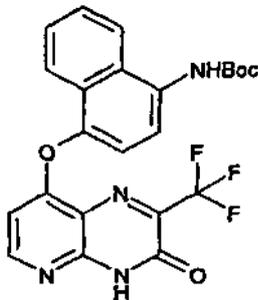
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,95 (d, $J = 4,7$, 3H, NHCH_3), 6,62 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 6,97 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 (m, 1H, H_{arom}), 8,03 (c ancho, $J = 4,7$, 1H, NHCH_3), 8,30 (s, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 8,97 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 37,4, 79,4, 105,8, 108,2 (d, $J_{\text{FC}} = 23,0$), 115,7 (d, $J_{\text{FC}} = 2,9$), 122,0, 123,4 (d, $J_{\text{FC}} = 11,9$), 125,9 (ancho), 136,1, 151,5 (d, $J_{\text{FC}} = 10,0$), 152,5,

153,2, 153,5, 154,7 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160,1; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -120,0; CL-EM (m/z): 400,1 (M+H, 100), $T_r = 1,97$ min.

35 6. Ciclación a otras piridopirazinonas sustituidas

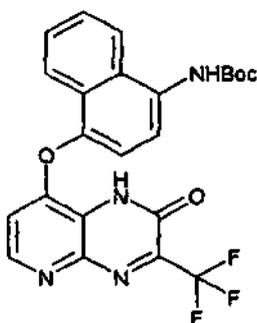
Síntesis 47

4-(3-Oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo



5

4-(2-oxo-3-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 10 **Método D7.** A 4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,73 mmol) disuelto en 20 ml de etanol anhidro en una atmósfera de argón y a reflujo, se le añadió trifluoropiruvato de etilo (697 mg, 0,50 mmol, 4,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se formó un precipitado, se filtró y se aclaró con Et₂O. Se obtuvo 4-(3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco (116 mg, 0,246 mmol, 9 %). El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc: 4/1 hacia 0/1) para proporcionar el segundo isómero en forma de un sólido ligeramente amarillo (540 mg, 1,14 mmol, 42 %).

- 20 Primer isómero, 4-(3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,52 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,37 (d, 1H, H_{py}, J = 5,7 Hz), 7,45 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,54-7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,62-7,65 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz), 8,37 (d, 1H, H_{py}, J = 5,7 Hz), 9,38 (s, 1H, NH_{Boc}), 13,55 (s, 1H, NH_{lactama}), RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 28,04 (*tert*-Bu), 79,09 (*tert*-Bu), 105,71, 116,54, 117,35, 118,78, 120,84, 120,97, 123,62, 126,06, 126,58, 126,97, 129,09, 132,63, 143,17, 145,24, 146,71, 153,20, 153,90, 154,84, 162,26. CL-EM (m/z): 473 (M+H, 100).

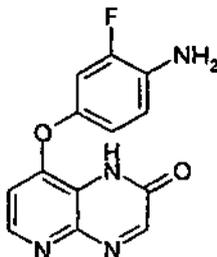
- 25 Segundo isómero, 4-(2-oxo-3-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,53 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,76 (d, 1H, H_{py}, J = 5,3 Hz), 7,43 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,2 Hz), 7,55-7,58 (m, 1H, H_{arom}), 7,63-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,92 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,4 Hz), 8,17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8,6 Hz), 8,39 (d, 1H, H_{py}, J = 5,3 Hz), 9,38 (s, 1H, NH_{Boc}), 13,51 (s, 1H, NH_{lactama}). RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 28,06 (*tert*-Bu), 79,08 (*tert*-Bu), 90,66 (CF₃), 110,72, 116,81, 118,62, 120,88, 120,97, 121,42, 123,17, 123,46, 125,47, 126,07, 126,68, 129,25, 132,38, 145,51, 146,71, 151,66, 153,97, 166,39. CL-EM (m/z): 473 (M+H, 100).

30 (V) **Desprotección de Boc**

35

Síntesis 48

8-(4-Amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



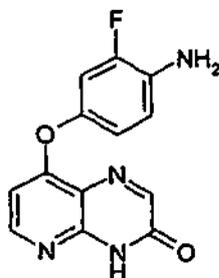
5

Método E1: En un matraz de fondo redondo se añadió 2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (250 mg, 671 μ mol). Se añadió TBAF (7 ml de una solución 1 M en THF, 7 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo oleoso se diluyó con H₂O (80 ml). El pH se ajustó a 7 (NaHCO₃) y después de 1 hora de agitación a TA, el precipitado se eliminó mediante filtración y se destiló dos veces con tolueno (30 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 180 mg (98 %).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 5,19 ppm (s ancho, 2H, NH₂), 6,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_{py}), 6,88-6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,06 (m, 1H, H_{arom}), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_{py}), 8,40 (s, 1H, H_{arom}), 12,49 (s ancho, 1H, NHAr), RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 108. (d, J_{FC} = 21 Hz), 109,3, 116,3 (d, J_{FC} = 6 Hz), 117,1 (d, J_{FC} = 3 Hz), 119,2 (ancho), 134,7 (d, J_{FC} = 13 Hz), 142,6 (d, J_{FC} = 9 Hz), 144,0 (ancho), 145,4, 150,1 (d, J_{FC} = 240 Hz), 153,2, 154,5, 155,6 (ancho); CL-EM (m/z): 273,1 (M+H, 100), T_r = 2,37 min.

20 Síntesis 49

8-(4-Amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



25

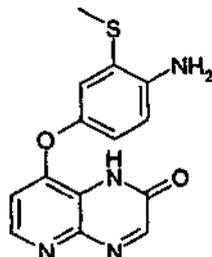
Se utilizó el método E1 con 2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo para dar el compuesto del título. Rendimiento: 191 mg (93 %).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 5,21 ppm (s ancho, 2H, NH₂); 6,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H_{py}), 6,89-6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,05 (d, J_{FC} = 11,5 Hz, 1H, H_{arom}), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H_{py}), 12,86 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 105,5, 108,8 (d, J_{FC} = 21 Hz), 116,4 (d, J_{FC} = 6 Hz), 117,0 (d, J_{FC} = 3 Hz), 118,0, 134,6 (d, J_{FC} = 13 Hz), 142,6 (d, J_{FC} = 9 Hz), 145,3, 150,8, 150,1 (d, J_{FC} = 241 Hz), 152,1, 156,5, 161,7; RMN de ¹⁹F (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -131,2 ppm; CL-EM (m/z): 273,1 (M+H, 100), T_r = 2,86 min.

35

Síntesis 50

8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[2-b]pirazin-2(1H)-ona



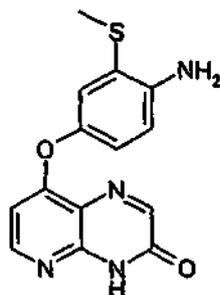
5

Usando el Método E1 con 2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (170 mg, 0,4 mmol), se obtuvo el compuesto del título (81 mg, 63 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo pálido.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,36 (s, 3H, CH_3); 5,19 (s, 2H, NH_2), 6,75 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 6,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 6,90 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 7,07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,5$ Hz), 8,31 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,39 (s, 1H, NH o CH), 12,48 (s, 1H, NH). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,7, 108,9, 114,8, 119,8, 120,7, 121,8, 143,6, 145,0, 145,3, 154,4. CL-EM (m/z): 301 (M+H, 100), $T_r = 2,90$ min.

15 Síntesis 51

8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[3,2-b]pirazin-3(4H)-ona



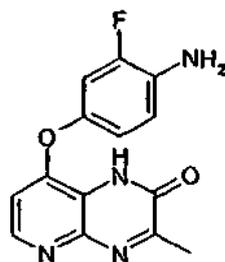
20

Usando el Método E1 con 2-(metiltio)-4-(2-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (110 mg, 0,3 mmol), el compuesto del título (63 mg, 76 %) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo claro.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,37 (s, 3H, CH_3); 5,18 (s, 2H, NH_2), 6,48 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 6,87 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 8,16 (s, 1H, NH o CH), 8,29 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 12,82 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 105,2, 114,8, 117,8, 119,7, 120,8, 121,5, 143,7, 144,9, 145,1, 150,5, 151,9, 156,4, 161,8. CL-EM (m/z): 301 (M+H, 100), $T_r = 3,35$ min.

30 Síntesis 52

8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-3-metilpirido[3,2-b]pirazin-2(1H)-ona



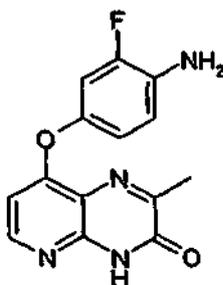
35 El método E1 se usó con 2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo: rendimiento: 96 %.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,48 ppm (s, 3H, CH_3), 6,72 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H_{py}), 6,84 (m, 2H, H_{arom}), 7,03 (m, 1H, H_{arom}), 8,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_{py}), 12,32 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -131,3$ ppm; CL-EM (2,79 min): 287,1 (M+H, 100)

5

Síntesis 53

8-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



10

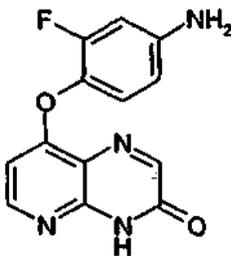
El Método E1 se usó con 2-fluoro-4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título con un rendimiento del 97 %.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,43 ppm (s, 3H, CH_3), 5,18 (s ancho, 2H, NH_2), 6,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H_{py}), 6,81 (m, 1H, H_{arom}), 7,02 (s, 1H, H_{arom}), 8,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H_{py}), 12,70 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -131,2$ ppm; CL-EM (m/z): 287,1 (M+H, 100), $T_r = 3,20$ min.

Síntesis 54

20

8-(4-Amino-2-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3-(4H)-ona

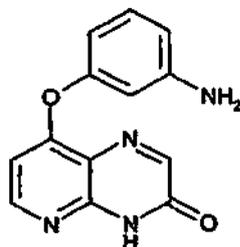


25 Usando el Método E1 con 3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (335 mg, 0,9 mmol), el compuesto del título (164 mg, 67 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,66 (s ancho, 2H, NH_2); 6,57 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 6,72 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz y $J = 2,0$ Hz), 6,84 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 12,6$ Hz y $J = 2,5$ Hz), 7,20 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,21 (s, 1H, CH), 8,38 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 105,1, 106,0, 114,0, 118,7, 124,8, 133,0, 145,0, 146,4, 152,1, 153,2, 155,8, 157,5, 161,9. RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -129,18. CL-EM (m/z): 273 (M+H, 100), $T_r = 1,45$ min.

Síntesis 55

8-(3-Aminofenoxi)pirid [2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

El método E1 se usó con 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (226 mg, 0,638 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (132 mg, 0,519 mmol, 81 %).

10

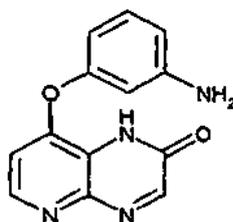
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,37 (sa, 2H, NH_2), 6,30 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,7$ Hz), 6,35 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,2$ Hz), 6,50 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 6,58 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,16 (s, 1H, H_{arom}), 8,33 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 12,84 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 105,03, 106,21, 106,83, 111,13, 118,24, 130,33, 145,30, 150,75, 150,78, 151,89, 154,70, 156,36, 160,82. CL-EM (m/z): 255 (M+H, 100).

15

Síntesis 56

8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona

20



El método E1 se usó con 3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (635 mg, 1,8 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (123 mg, 0,484 mmol, 27 %).

25

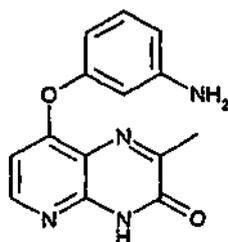
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,38 (s ancho, 2H, NH_2), 6,37 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,7$ Hz), 6,35 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,2$ Hz), 6,50 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 6,85 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,16 (s, 1H, H_{arom}), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,40 (s, 1H, H_{arom}), 12,49 (s, 1H, NH), CL-EM (m/z): 255 (M+H, 100).

30

Síntesis 57

8-(3-Aminofenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona:

35



El método E1 se usó con 3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (190 mg, 0,5 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (120 mg, 0,447 mmol, 90 %).

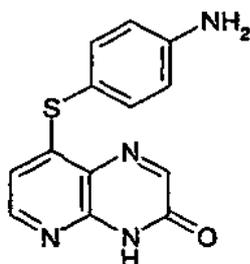
40

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,42 (s, 3H, Me), 5,37 (s ancho, 2H, NH_2), 6,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 6,36 (s, 1H, H_{arom}), 6,50 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 6,53 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 7,12 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,26 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 12,77 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,49 (Me), 105,26, 105,96, 107,06, 111,14, 117,72, 130,40, 145,96, 150,36, 150,84, 154,87, 156,61, 158,70, 160,10. CL-EM (m/z): 269 (M+H, 100).

5

Síntesis 58

8-(4-Aminofeniltio)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



10

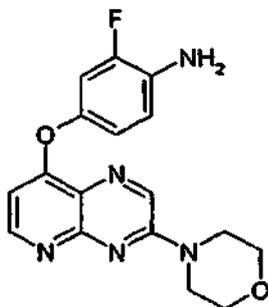
El método E1 se usó con 4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (438 mg, 1,18 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Hiela: 160 mg (50 %).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,68 (s ancho, 2H, NH_2), 6,39 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 6,71 (d, $J = 8,3$, 2H, H_{arom}), 7,22 (d, $J = 8,3$, 2H, H_{arom}), 8,17 (m, 2H, H_{py}), 12,78 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 110,0, 114,5, 115,2, 123,0, 137,1, 143,2, 149,9, 150,7, 151,0, 154,1, 156,7; CL-EM (m/z): 271,0 (M+H, 100), $T_r = 3,46$ min.

Síntesis 59

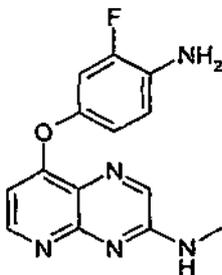
20

2-Fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)anilina



25 El método E1 se usó con 2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 69 mg (87 %).

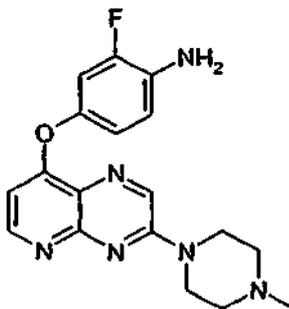
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,76 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,82 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 5,16 (s, 2H, NH_2), 6,52 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 6,80-6,88 (m, 2H, H_{arom}), 7,03 (m, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 8,82 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 44,4, 65,9, 104,5, 108,7 (d, $J_{\text{FC}} = 21,2$), 116,4 (d, $J_{\text{FC}} = 5,8$), 117,0 (d, $J_{\text{FC}} = 2,9$), 122,3, 134,4 (d, $J_{\text{FC}} = 12,9$), 135,9, 143,2 (d, $J_{\text{FC}} = 9,5$), 150,2 (d, $J_{\text{FC}} = 240$), 151,9, 153,2, 153,9, 161,6; RMN de ^{19}F - (DMSO- d_6) δ (ppm): -131,3; CL-EM (m/z): 342,1 (M+H, 100), $T_r = 2,03$ min.

Síntesis 608-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpirido[3,2-*b*]pirazin-3-amina

5

El método E1 se usó con 2-fluoro-4-(3-(metilmino)pirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (65 mg, 0,17 mmol) para dar 41 mg del compuesto del título (85 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 2,95 (d, *J* = 4,6, 3H, NHCH $_3$), 5,17 (s, 2H, NH $_2$), 6,45 (d, *J* = 5,4, 1H, H $_{\text{py}}$), 6,80-6,88 (m, 2H, H $_{\text{arom}}$), 7,02 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8,03 (c ancho, *J* = 4,6, 1H, NHCH $_3$), 8,31 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8,48 (d, *J* = 5,4, 1H, H $_{\text{py}}$); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), *J* (Hz): 27,1, 104,0, 108,7 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 21,2), 116,4 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 5,6), 117,0 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 21-2), 121,9, 134,3 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 12,9), 139,2 (ancho), 143,2 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 9,3), 150,2 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 240), 152,7, 153,1, 155,3, 160,1; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -131,3; CL-EM (m/z): 286,1 (M+H, 100), T_r = 1,87 min.

10

15 Síntesis 612-Fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)anilina

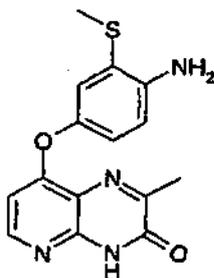
20

El Método E1 se usó con 2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (125 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 76 mg (75 %).

25

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 2,24 (s, 3H, CH $_3$), 2,46 (m, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 3,84 (m, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 5,16 (s, 2H, NH $_2$), 6,49 (d, *J* = 5,3, 1H, H $_{\text{py}}$), 6,80 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 6,86 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 7,02 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8,53 (d, *J* = 5,3, 1H, H $_{\text{py}}$), 8,83 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), *J* (Hz): 43,9, 45,7, 54,2, 104,4, 108,7 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 2 1,1), 116,4 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 5,8), 117,0 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 2,8), 122,1, 134,4 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 12,8), 136,0, 143,2 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 9,4), 150,2 (d, *J* $_{\text{FC}}$ = 240), 152,0, 153,5, 153, B, 161,6; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): - 131,3; CL-EM (0,67 min): m/z calc. para C $_{18}$ H $_{20}$ FN $_6$ O [M+H $^+$]: 355,1; encontrado: 355,1.

30

Síntesis 628-(4-Amino-3-(metiltio)fenoxi)-2-metilpirido[-2-*b*]pirazin-3(4H)-ona

35

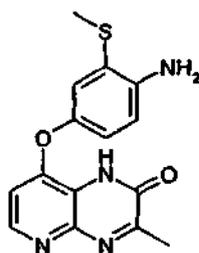
Usando el Método E1 con 4-(metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (131 mg, 0,3 mmol), el compuesto del título (97 mg, 99 %) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo claro.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,37 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 5,17 (s ancho, 2H, NH_2), 6,43 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 6,86 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 8,21 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 12,69 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 20,3, 105,0, 114,8, 117,1, 119,7, 120,8, 121,6, 143,7, 144,8, 145,3, 150,4, 156,2, 158,4, 161,0. CL-EM (m/z): 315 (M+H, 100), $T_r = 3,68$ min.

Síntesis 63

10

8-(4-Amino-3-(metiltio)fenoxi)-3-metilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona

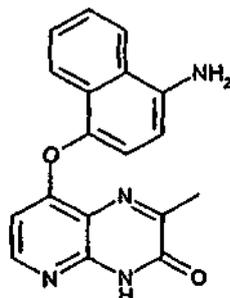


15 Usando el Método E1 con 4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,48 mmol), el compuesto del título (34 mg, 23 %) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo claro.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,37 (s, 3H, CH_3); 5,19 (s, 2H, NH_2), 5,96 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,5$ Hz), 6,75 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 6,88 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,06 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 8,28 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,5$ Hz), 12,33 (s, 1H, NH), CL-EM (m/z): 315 (M+H, 100), $T_r = 1,86$ min.

Síntesis 64

25 8-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

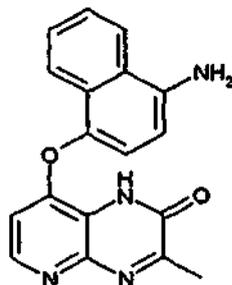


30 El método E1 se usó con 4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (309 mg, 0,971 mmol, cuantitativo).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,49 (s, 3H, Me), 5,86 (s ancho, 2H, NH_2), 6,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 6,72 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,46 (m, 2H, H_{arom}), 7,59 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 8,12 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 8,17 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 12,73 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,47 (Me), 104,90, 106,34, 117,05, 118,71, 120,74, 123,08, 123,33, 124,41, 126,39, 126,56, 138,40, 143,32, 145,42, 150,38, 156,29, 158,53, 161,56. CL-EM (m/z): 319 (M+H, 100).

Síntesis 65

8-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)-3-metilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



5

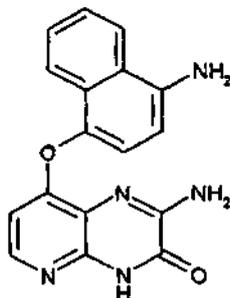
El método E1 se usó con 4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (354 mg, 1,11 mmol, 66 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,50 (s, 3H, Me), 5,85 (s ancho, 2H, NH_2), 6,46 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,4$ Hz), 6,72 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,17 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,41-7,46 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,4$ Hz), 8,15-8,17 (m, 2H, H_{arom}), 12,55 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,93 (Me), 106,20, 107,66, 118,38, 118,76, 121,00, 122,97, 123,33, 124,45, 126,32, 126,52, 138,28, 143,37, 143,57, 144,89, 153,31, 154,48, 163,78. CL-EM (m/z): 319 (M+H, 100).

15

Síntesis 66

2-Amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

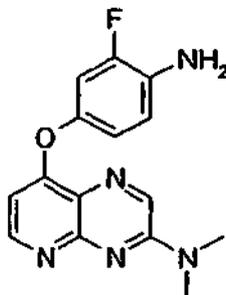


20

El Método E1 se usó con 4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1- de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente rosa (207 mg, 0,648 mmol, 75 %).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,76 (s ancho, 2H, NH_2), 6,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 6,70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,39-7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,80 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 12,50 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 105,15, 106,46, 118,43, 118,59, 120,93, 122,97, 123,42, 124,32, 126,15, 126,78, 139,07, 142,66, 142,84, 143,56, 151,49, 152,72, 158,57. CL-EM (m/z): 320 (M+H, 100).

30

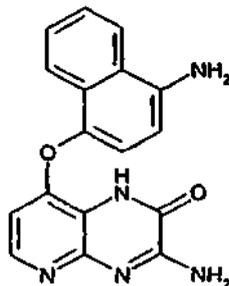
Síntesis 678-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-*N,N*-dimetilpirido[3,2-*b*]pirazin-3-amina

5

El método E1 se usó con 4-(3-(dimetilamino)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo para dar el producto en bruto (5 % de TBAF) en forma de un sólido de color beige, que se utilizó en las posteriores etapas. Rendimiento: 128 mg (78 %).

10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,15 (s, 2H, NH_2), 6,47 (d, $J = 5,2$, 1H, H_{py}), 6,80-6,88 (m, 2H, H_{arom}), 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 8,52 (d, $J = 5,2$, 1H, H_{py}), 8,69 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -131,3; CL-EM (m/z): 300,1 (M+H, 100), $T_r = 1,29$ min.

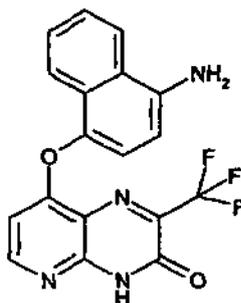
15 Síntesis 683-Amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona

20

El método E1 se usó con 4-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente rosa (198 mg, 0,620 mmol, 60 %).

25

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,80 (s ancho, 2H, NH_2), 6,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 6,70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,13 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,42-7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,5$ Hz), 8,15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 12,28 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 103,72, 106,23, 113,28, 118,67, 121,16, 122,88, 123,32, 124,38, 126,16, 126,78, 138,63, 143,06, 144,24, 146,42, 150,93, 152,39, 154,68. CL-EM (m/z): 320 (M+H, 100).

30 Síntesis 698-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)-2-trifluorometilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona

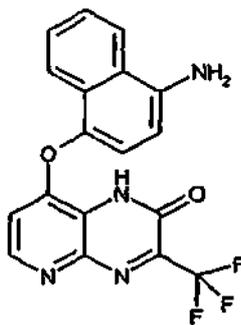
El método E1 se usó con 4-(3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (56 mg, 0,150 mmol, 66 %).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,91 (s ancho, 2H, NH_2), 6,30 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 6,73 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,41-7,48 (m, 2H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 8,32 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 13,46 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 105,28, 106,21, 116,39, 118,80, 120,63, 121,09, 123,14, 123,28, 124,50, 126,31, 126,55, 137,91, 142,76 (CF₃), 143,69, 146,74, 153,37, 154,68, 163,25. CL-EM (m/z): 373 (M+H, 100).

10

Síntesis 69A

8-(4-Aminonaftalen-1-iloxi)-3-trifluorometilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona:



15

El método E1 se usó con 4-(2-oxo-3-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (222 mg, 0,596 mmol, 53 %).

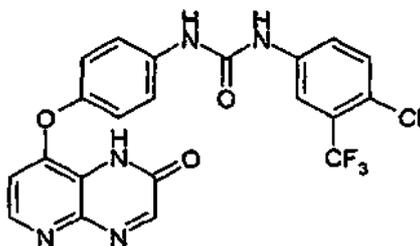
- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,89 (s ancho, 2H, NH_2), 6,57 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,2$ Hz), 6,73 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,17 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,41-7,47 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,8$ Hz), 8,17 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 6,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,2$ Hz), 13,54 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 118,80, 119,18, 121,09, 121,38, 123,12, 123,47, 124,58, 126,43, 126,49, 131,55, 138,40, 141,98, 143,55, 146,04, 153,36, 155,01. CL-EM (m/z): 373 (M+H, 100).

25

(VI) Ureas de intermedios habituales

Síntesis 70

- 30 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-042)



- 35 Método F1 (desprotección de un golpe de Boc y acoplamiento con isocianato): Se disolvió 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo (0,240 g, 0,67 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite oscuro resultante se disolvió en THF (3 ml) y trietilamina (1 ml). Se añadió en una porción 1-cloro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benzeneo (0,180 g, 0,80 mmol) y la solución se agitó durante la noche a 45 °C en una atmósfera de Ar. Después, la solución se enfrió y se evaporó, y el producto en bruto se cristalizó en diclorometano y éter dietílico para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color pardo.

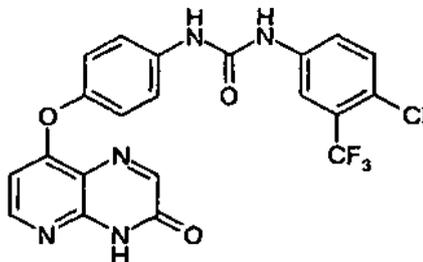
40

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,82 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 8,41 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 12,54 (s ancho, 1H); CL-EM (m/z): 476 (M+H, 100).

45

Síntesis 71

1-(4-Cloro-3-(terfluorometil)fenil)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-020)



5

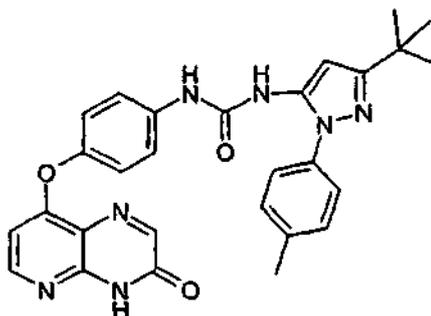
El método F1 se usó con 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo y 4-cloro-3-trifluorometilfenilisocianato para obtener el compuesto del título (rendimiento del 83 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,53 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,58-7,70 (m, 4 H), 8,13 (d, 1H, 1,9 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 9,14 (s ancho, 1H), 9,36 (s ancho, 1H), 12,88 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 476 (M+H, 100).

Síntesis 72

15

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-16)



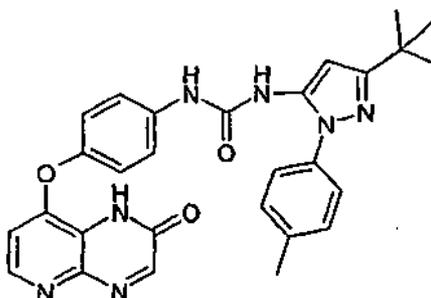
20 El método F1 se usó con 4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol para obtener el compuesto del título (rendimiento del 55 %).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 6,35 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,32-7,43 (sistema AB, 4H), 7,51 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,17 (s, 1 H), 8,32 (d, 1H, 5,4 Hz), 8,34 (s ancho, 1H), 9,12 (s ancho, 1H), 12,87 (s ancho, 1H); CL-EM (m/z): 510 (M+H, 100).

Síntesis 73

30

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-040)

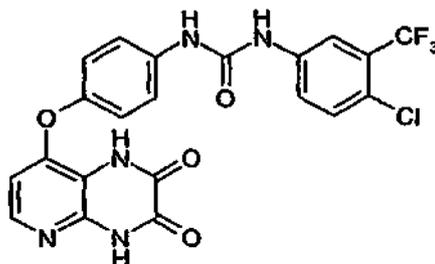


35 El método F1 se usó con 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de *tert*-butilo y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol para obtener el compuesto del título (rendimiento del 64 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 5,41 (s, 1H), 6,07 (d, 1H, 5,8 Hz), 7,26 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,32-7,41 (Sistema AB, 4H), 7,45 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (d, 1 H, 5,8 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 9,0 (s ancho, 1H), 10,12 (s ancho, 1 H), CL-EM (m/z): 510 (M+H, 100).

5 Síntesis 74

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-050)

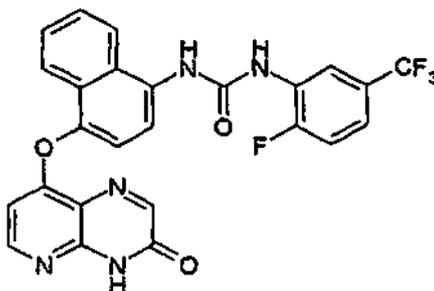


10 El método F2 se usó con 8-(4-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para obtener el compuesto del título (rendimiento del 38 %).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,62 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 9,03 (s ancho, 1H), 9,41 (s ancho, 1H), 12,39 (s ancho, 1H), 12,98 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 492 (M+H, 100).

Síntesis 75

20 1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-012)

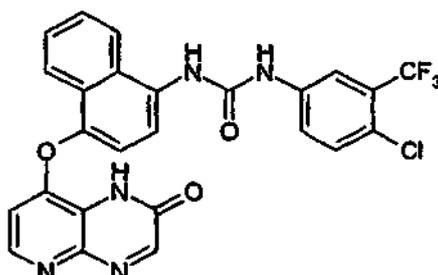


25 El método F1 se usó con 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo y 2-fluoro-5-trifluorometilfenilisocianato para obtener el compuesto del título (rendimiento del 69 %).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,32 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,38-7,62 (m, 6H), 7,88-7,94 (sistema AB, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,43 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,64 (s ancho, 1H), 10,52 (s ancho, 1H), 10,93 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 510 (M+H, 100).

Síntesis 76

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(1-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-037)



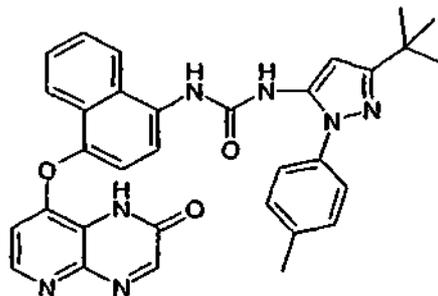
35

El método F1 se usó con 4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87 %).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,23 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,79 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,84 (d, 2H, 8,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, 6,8 Hz), 8,33 (d, 1H, 2,9 Hz), 8,38 (d, 1H, 8,5 Hz), 11,46 (s, ancho, 1H), 12,39 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 526 (M+H, 100).

Síntesis 77

10 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-033)

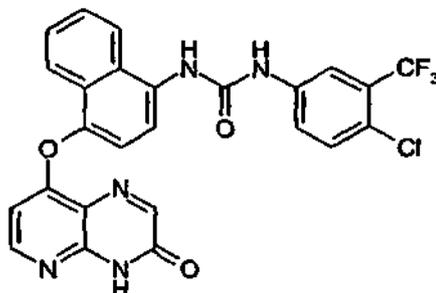


El método F1 se usó con 4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol para obtener el compuesto del título (rendimiento del 40 %).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,4 (m, 2H) 7,35-7,66 (m, 4H), 7,87 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,97 (d, 1H, 8,5 Hz), 8,12 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, 5,7 Hz), 8,80 (s ancho, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 12,83 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 560 (M+H, 100).

Síntesis 78

20 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-013)

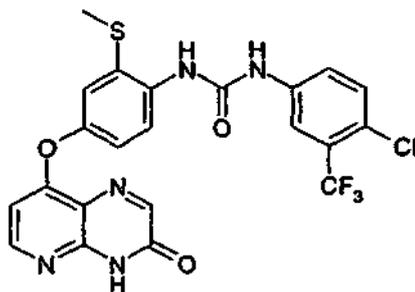


25 El método F1 se usó con 4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para obtener el compuesto del título (rendimiento del 91 %).

30 RMN de ^1H (CD $_3$ OD) δ (ppm), J (Hz): 6,72 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,42-7,63 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,91 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,51 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 526 (M+H, 100).

Síntesis 79

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-023)



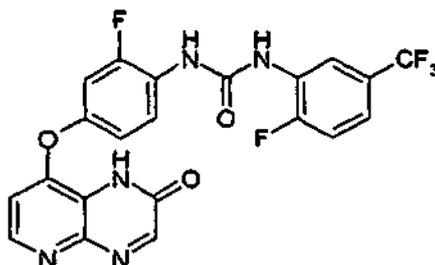
Usando el Método F2 con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[3,2-b]pirazin-3(4H)-ona e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, el compuesto del título (48 mg, 92 %) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco pálido.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,47 (s, 3H, CH_3); 6,61 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,07 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,86 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 8,11 (m, 1H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, NH o CH), 8,21 (s, 1H, NH o CH), 8,36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 9,75 (s, 1H, NH o CH), 12,89 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 106,1, 116,4, 117,9, 118,2, 119,7, 121,6, 122,7, 123,4, 123,7, 124,2, 126,6,
10 131,9, 133,6, 139,2, 145,3, 150,0, 150,9, 152,0, 152,4, 156,4, 160,7. CL-EM (m/z): 522 (M+H, 100), $T_r = 5,24$ min.

Síntesis 80

1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-023)

15



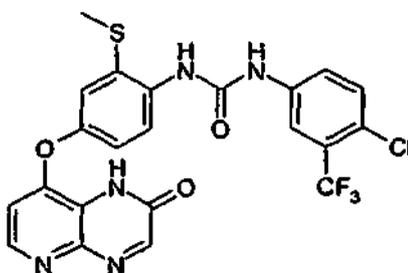
Método F2: Una solución de 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (21,4 mg, 78,6 μmol) en DMSO seco (1 ml) en una atmósfera de Ar se trató con 2-fluoro-5-trifluoro-fenilisocianato (11,5 μl , 80 mmol) y la solución de color amarillo pálido se agitó a TA. Después de 3 h, la solución se diluyó con H_2O (20 ml) y el precipitado se aisló mediante filtración. La extracción con tolueno (3 x 20 ml) produjo el compuesto del título en forma de un polvo de color beige. Rendimiento: 30 mg (81 %).

20

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,94 ppm (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 7,09 (m, 1H, H_{arom}), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 1H, H_{arom}), 8,23 (t, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 8,40 (s, 1H, H_{arom}), 8,63 (m, 1H, H_{arom}), 9,23 (s, 1H, NH), 9,38 (s, 1H, NH), 12,58 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 108,5, 110,4, (d, $J_{\text{FC}} = 22$), Hz 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 21$ Hz), 116,5 (m), 119,5 (ancho), 121,9, 122,8, 124,6 (d, $J_{\text{FC}} = 11$ Hz), 125,0, 125,4 (d, $J_{\text{FC}} = 30$ Hz), 128,5, 144,4 (ancho), 145,3, 148,7 (d, $J_{\text{FC}} = 10$ Hz), 151,4, 152,0, 152,3 (ancho), 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 246$ Hz), 153,5 (d, $J_{\text{FC}} = 248$ Hz), 155,0, 155,4 (ancho); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60,7 - 123,9, -125,2$ ppm;
30 CL-EM (m/z): 478,1 (M+H, 100), $T_r = 4,89$ min; HRMS (3,38 min): m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 478,09331; encontrado: 478,09355.

Síntesis 81

35 1-(4-cloro-3-(terfluorometil)fenil)-3-(2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-045)



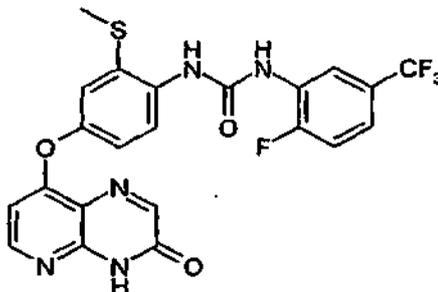
40 Usando el Método F2 con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, el compuesto del título (15 mg, 29 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo claro.

45 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,47 (s, 3H, CH_3); 6,90 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,10 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,29 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,4$ Hz), 7,63 (m, 2H, H_{arom}), 7,87 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,11 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (s, 1H, NH o CH), 8,36 (m, 1H, H_{py}), 8,42 (s, 1H, NH o CH), 9,76 (s, 1H, NH o CH), 12,57 (s, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,7, 110,0, 116,4, 118,0, 119,9, 122,2, 122,7, 123,4, 124,1, 126,7, 131,6, 131,9, 133,7, 138,8, 139,2, 149,8, 152,4. CL-EM (m/z): 522 (M+H, 100), $T_r = 5,10$ min.

Síntesis 82

1-(2-Fluoro-3-(terfluorometil)fenil)-3-(2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-024)

5



Usando el Método F2 con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-3(4H)-ona e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, el compuesto del título (26 mg, 62 %) se obtuvo en forma de un polvo.

10

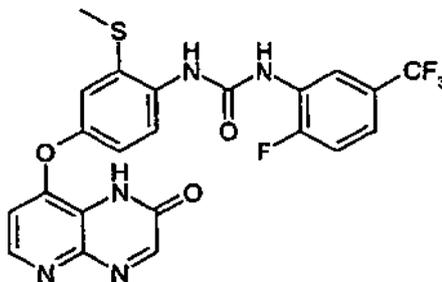
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,48 (s, 3H, CH_3), 6,61 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py}5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,06 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 7,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,3$ Hz), 7,39 (m, 1H, H_{arom}), 7,49 (m, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 8,18 (s, 1H, NH o CH), 8,36 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py}6}$, $J = 5,6$ Hz), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 8,68 (s, 1H, NH o CH), 9,53 (s, 1H, NH o CH), 12,90 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,3, 106,1, 115,9, 116,1, 116,7, 117,6, 118,2, 119,2, 122,7, 125,1, 125,4, 128,6, 132,2, 133,2, 145,4, 150,1, 150,9, 152,0, 152,4, 154,4, 156,3, 160,7. CL-EM (m/z): 506 (M+H, 100), $T_r = 4,85$ min.

15

Síntesis 83

1-(2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-046)

20



25

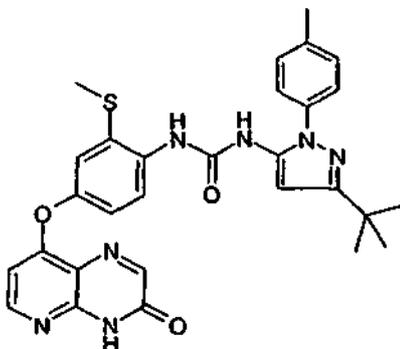
Usando el Método F2 con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, el compuesto del título (37 mg, 73 %) se obtuvo en forma de un polvo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,48 (s, 3H, CH_3), 6,89 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py}5}$, $J = 5,3$ Hz), 7,09 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 7,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,5$ Hz), 7,39 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,36 (d, 1H, $\text{H}_{\text{py}6}$, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (s, 1H, NH o CH), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 8,69 (s, 1H, NH o CH), 9,54 (s, 1H, NH o CH), 12,60 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,4, 110,0, 115,9, 116,1, 116,7, 117,7, 119,1, 119,4, 122,7, 124,8, 125,1, 125,4, 128,5, 132,0, 133,3, 145,3, 149,9, 152,4, 154,5. CL-EM (m/z): 506 (M+H, 100), $T_r = 5,00$ min.

30

Síntesis 84

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-017)



5

Usando el Método F2 con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-3(4H)-ona y *tert*-butil-5-isocianato-1-*tolil*-1H-pirazol, el compuesto del título (5 mg, 8 %) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco tras la purificación sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/EtOAc: 1/1, Fr = 0,57).

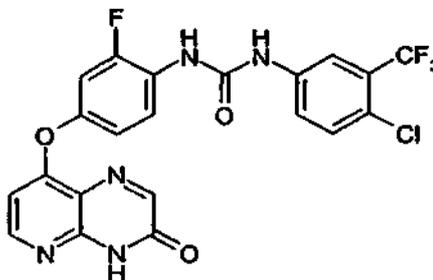
10

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,31 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,23 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, SCH_3), 6,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,8$ Hz), 7,02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,19 (m, 4H, H_{arom}), 7,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,81 (s, 1H, NH o CH), 8,16 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,9$ Hz), 8,26 (s, 1H, NH o CH), 8,30 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,8$ Hz), 11,37 (s, 1H, NH). CL-EM (m/z): 556 (M+H, 100).

15

Síntesis 85

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-025)



20

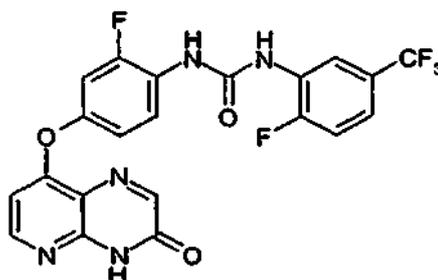
El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona e isocianato de 3-trifluorometil-4-cloro-fenilo, proporcionando el compuesto del título, rendimiento: 88 %. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,67 ppm (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 7,06 (d, 1H, H_{arom}), 7,30 (d, 1H, H_{arom}), 7,66 (m, 2H, H_{arom}), 8,12 (m, 2H, H_{arom}), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 8,88 (s, 1H, NH), 9,92 (s, 1H, NH), 12,91 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO-d_6): $\delta = -61,5$, $-124,2$ ppm; CL-EM (m/z): 494,1 (M+H, 100), $T_r = 5,24$ min; HRMS (6,17 min): m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 494,06376; encontrado: 494,06335.

25

Síntesis 86

30

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-026)

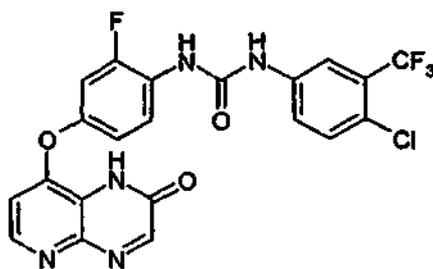


El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona e isocianato de 2-trifluorometil-fenilo, proporcionando el compuesto del título, rendimiento = 80 %.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,67 ppm (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 8,23 (t, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,5$ Hz, H_{py}), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 9,20 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH), 12,91 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60,8$ -124,0, 125,2 ppm; CL-EM (m/z): 478,1 (M+H, 100), $T_r = 5,04$ min; HRMS (3,38 min): m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 478,09331; encontrado: 478,09355.

10 Síntesis 87

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-048)

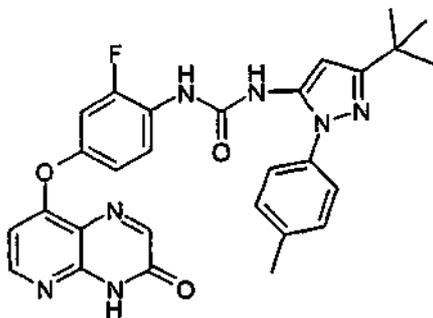


- 15 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona e isocianato de 3-trifluorometil-4-cloro-fenilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color beige. Rendimiento: 60 mg (79 %).

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,93 ppm (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H_{py}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,30 (m, 1H, H_{arom}), 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 8,12 (m, 2H, H_{arom}), 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H_{py}), 8,41 (s, 1H, H_{arom}), 8,78 (s, 1H, NH), 9,57 (s, 1H, NH), 12,58 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 116,5, 108,6 110,4, ppm (d, $J_{\text{FC}} = 23$ Hz), 154,9 (ancho), 116,6 (d, $J_{\text{FC}} = 6$ Hz), 121,7, 122,6, 123,0, 123,5, 123,8, 124,6 (d, $J_{\text{FC}} = 11$ Hz), 125,3, 126,0, 126,8 (c, $J_{\text{FC}} = 30$ Hz), 128,5, 132,1, 139,1, 14,4,4 (ancho), 145,3, 148,9 (d, $J_{\text{FC}} = 10$ Hz), 152,2, 152,8 (d, $J_{\text{FC}} = 248$ Hz); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -61,5$ -125,0 ppm; CL-EM (m/z): 494,1 (M+H, 100), $T_r = 4,89$ min; HRMS (3,38 min): m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 478,09331; encontrado: 478,09355.

Síntesis 88

- 30 1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-018)

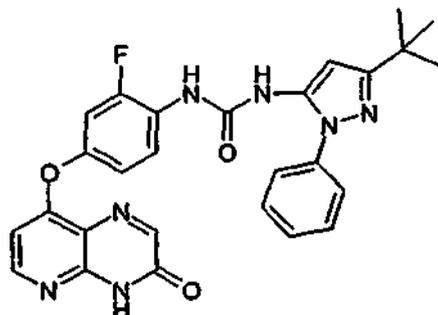


- 35 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento: 35 mg (42 %).

- 40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 ppm (s, 9H, *tert*-Bu 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,39 (s, 1H, H_{py}), 6,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H, H_{pyrH}), 7,41-7,29 (m, 5H, H_{arom}), 7,06 (m, 1H, H_{arom}), 8,21-8,17 (m, 2H, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H_{py}), 8,79 (s, 1H, NH), 9,00 (s, 1H, NH), 12,93 (s ancho, 1H, NH_{arom}); RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -125,2$ ppm; CL-EM (m/z): 528,1 (M+H, 100), $T_r = 5,07$ min; HRMS (6,12 min): m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{NaO}_3$ [M+H+]: 514,09090; encontrado: 514,09051.

Síntesis 89

1-(3-*tert*-Butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-019)



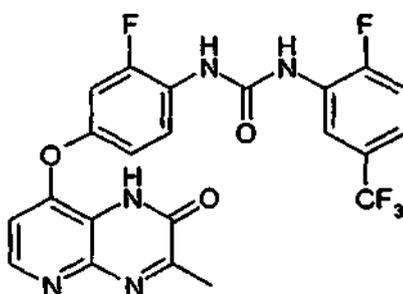
5

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 50 mg (60 %) de un sólido de color crema.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 ppm (s, 9H, *tert*-Bu), 6,40 (s, 1H, H_{pyr}), 6,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H_{py}), 7,04 (m, 1H, H_{arom}), 7,29 (m, 1H, H_{arom}), 7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,55-7,53 (m, 4H, H_{arom}), 8,17-8,16 (m, 2H, H_{arom}), 8,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H_{py}), 8,83 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, NH), 12,90 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30,2, 32,0, 95,1, 106,5, 108,5 (d, $J_{\text{FC}} = 22$ Hz), 116,4 (d, $J_{\text{FC}} = 3$ Hz), 118,4, 121,8, 124,4, 124,9 (d, $J_{\text{FC}} = 12$ Hz), 127,4, 129,3, 136,9, 138,4, 145,5, 148,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10$ Hz), 151,2, 151,3, 152,2, 152,3 (d, $J_{\text{FC}} = 245$ Hz), 153,3, 156,4, 160,5, 160,8, 171,2; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -125,2$ ppm; CL-EM (m/z): 514,2 (M+H, 100), $T_r = 4,93$ min; HRMS (5,95 min): m/z calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 514,19974; encontrado: 514,19964.

Síntesis 90

- 20 1-(2-Fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-049)

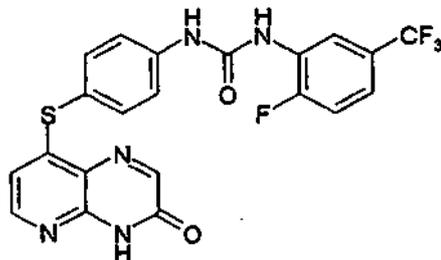


- 25 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-3-metilpirido[3,2-*b*]pirazin-2(1H)-ona y 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato, proporcionando el compuesto del título, rendimiento = 85 %.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,49 ppm (s, 3H, CH_3), 6,89 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H_{pyrH}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 8,23 (t, 1H, H_{arom}), 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H_{py}), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 9,19 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH), 12,42 (s ancho, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60,7$, -124,0, -125,3 ppm; CL-EM (m/z): 492,1 (M+H, 100), $T_r = 4,98$ min; HRMS (6,04 min): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$ [M+H $^+$]: 514,09090; encontrado: 514,09051.

Síntesis 91

1-(2-Fluoro-5-(terfluorometil)fenil)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iltio)fenil)urea (AA-027)



5

El método F2 se usó con 8-(4-aminofeniltio)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (36,7 mg, 136 μ mol) e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo (22,5 μ l, 156 136 μ mol), proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 53 mg (82 %).

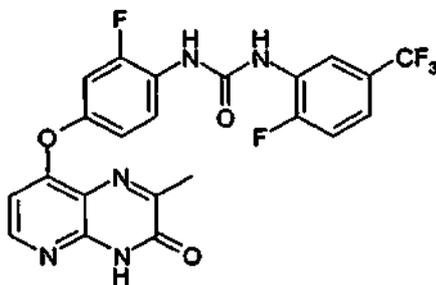
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,40 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (d, $J = 8,3$, 2H, H_{arom}), 7,70 (d, $J = 8,3$, 2H, H_{arom}), 8,20-8,22 (m, 2H, H_{py}), 8,62 (m, 1 H, H_{arom}), 9,03 (d, $^4J_{\text{FH}} = 2,6$, 1H, NH), 9,53 (s, 1H, NH), 12,87 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 114,6, 116,2 (d, $J_{\text{FC}} = 21,1$), 116,8 (m), 119,6, 119,7, 122,8, 123,0, 125,1 (d, $J_{\text{FC}} = 40$), 125,4 (m), 128,4 (d, $J_{\text{FC}} = 11,1$), 136,9, 141,2, 143,4, 150,0, 151,0, 152,0, 152,4, 153,6 (d, $J_{\text{FC}} = 21,1$), 156,8; CL-EM (m/z): 476,0 (M+H, 100), $T_r = 5,42$ min; HRMS (6,53 min): m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (M+H $^+$): 476,07988; encontrado: 476,07980.

15

Síntesis 92

20 1-(2-Fluoro-4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-028)



25

El método F2 se usó con 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato y 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona, proporcionando el compuesto del título, rendimiento del 81 %.

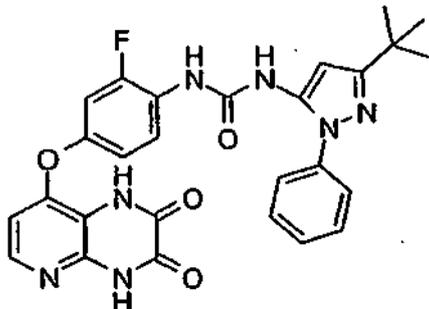
30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,60 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 7,07 (m, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 (m, 1 H, H_{arom}), 8,24 (m, 1H, H_{arom}), 8,29 (m, 1H, H_{arom}), 8,64 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 9,20 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 160,3$, 156,4, 153,1, 152,2, 151,2, 150,5, 145,6, 125,8, 123,9, 118,5, 116,0, 109,0, 106,8, 79,4, 28,0 ppm; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60,7$ -124,0, -125,3 ppm; CL-EM (m/z): 492,1 (M+H, 100), $T_r = 5,17$ min; HRMS (7,15 min): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H $^+$): 492,10896; encontrado: 492,10843.

Síntesis 93

1-(3-*terc*-Butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)urea (AA-091)

5



El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3-(1*H*, 4*H*)-diona (50 mg, 173 μ mol) y una solución de 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1*H*-pirazol (5,7 ml de una solución 61 mM en CH_2Cl_2 , 347 μ mol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 65 mg (71 %).

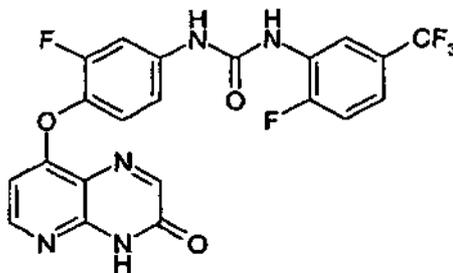
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 1,28 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,38 (s, 1H, pirazol), 6,57 (d, 1H, *J* = 5,3, H_{py}), 7,00 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,42 (m, 1H, *J* = 8,3, H_{arom}), 7,54 (m, 4H, H_{arom}), 7,96 (d, 1H, *J* = 5,3, H_{py}), 8,11 (m, 1H, H_{arom}), 9,05 (s, 1H, NH), 9,10 (s, 1H, H_{arom}), 11,91 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), *J*(Hz): 30,2, 32,0, 95,7, 108,2 (d, J_{FC} = 22,4), 112,5, 116,1, 121,8, 124,3, 124,6 (d, J_{FC} = 10,7), 127,3, 129,2, 136,9, 138,5, 140,6, 143,2, 148,7 (d, J_{FC} = 9,8), 150,3, 151,6, 152,3 (d, J_{FC} = 245), 154,8, 156,0, 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -124,4; CL-EM (m/z): 531,1 (M+H, 100), T_r = 2,54 min; HRMS (3,07 min): m/z calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$]: 530,19466; encontrado: 530,19433.

15

20 Síntesis 94

1-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-086)



25

Utilizando el método de F2 con 8-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (50 mg, 0,18 mmol), el compuesto del título (42 mg, 49 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo.

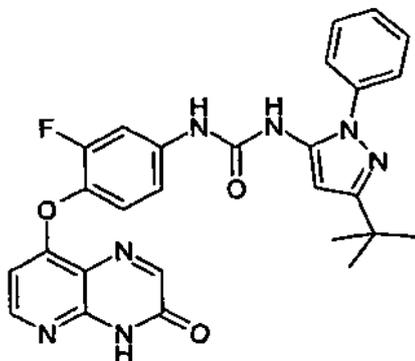
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 6,60 (d, 1H, H_{py} , *J* = 5,7 Hz), 7,27-7,30 (m, 1H, H_{arom}), 7,44-7,49 (m, 2H, H_{arom}), 7,53-7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,81 (dd, 1H, H_{arom} , *J* = 12,9 Hz, *J* = 2,3 Hz), 8,24 (s, 1H, NH o CH), 8,39 (d, 1H, H_{py} , *J* = 5,7 Hz), 8,63 (dd, 1H, H_{arom} , *J* = 7,4 Hz y, *J* = 2,0 Hz), 9,04 (s, 1H, NH o CH), 9,54 (s, 1H, NH o CH), 13,00 (s, 1H, NH), RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -60,06, -123,20, -128,06. CL-EM (m/z): 478 (M+H, 100), T_r = 2,65 min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$: 478,0933; encontrado: 478,0929.

30

35

Síntesis 95

1-(3-*tert*-Butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-087)



5

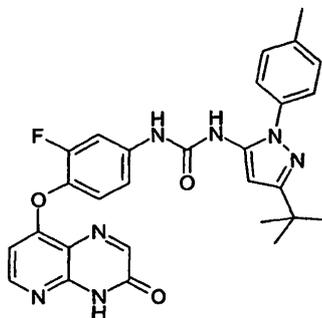
Utilizando el método de F2 con 8-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (50 mg, 0,18 mmol), el compuesto del título (26 mg, 28 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,32 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,43 (s, 1H, CH), 6,58 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,5$ Hz), 7,21-7,25 (m, 1H, H_{arom}), 7,37 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9,0$ Hz), 7,43-7,48 (m, 1H, H_{arom}), 7,56-7,59 (m, 4H, H_{arom}), 7,74 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 13,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 8,23 (s, 1H, NH o CH), 8,38 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,57 (s, 1H, NH o CH), 9,41 (s, 1H, NH o CH), 12,99 (s, 1H, NH), RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -128,21. CL-EM (m/z): 514 (M+H, 100), $T_r = 2,61$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$: 514,1997; encontrado: 514,2001.

15

Síntesis 96

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-088)



20

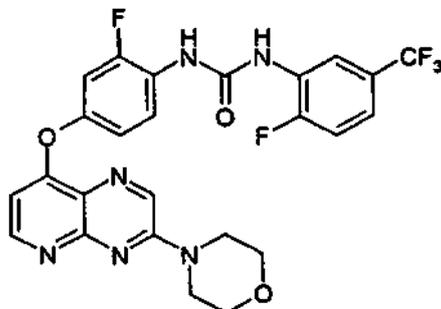
Utilizando el método de F2 con 8-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (50 mg, 0,18 mmol), el compuesto del título (26 mg, 27 %) se obtuvo en forma de un polvo de color pardo.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,32 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,41 (s, 1H, CH), 6,58 (d, 1H H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 7,21-7,24 (m, 1H, H_{arom}), 7,35-7,40 (m, 3H, H_{arom}), 7,42-7,45 (m, 2H, H_{arom}), 7,74 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 13,;$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 8,23 (s, 1H, NH o CH), 8,38 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 8,51 (s, 1H, NH o CH), 9,41 (s, 1H, NH o CH) 12,99 (s, 1H, NH), RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): -128,21. CL-EM (m/z): 528 (M+H, 100), $T_r = 2,67$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$: 528,2153; encontrado: 528,2156.

30

Síntesis 97

1-(2-Fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-054)



5

Método F3: Se disolvió 2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)anilina (29 mg, 85 μ mol) en THF seco (5 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se añadió 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato (25 μ l, 170 μ mol) a esta solución y después de 3 horas, se evaporaron todos los volátiles. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice. La elución con EtOAc dio el producto como una banda amarilla. Rendimiento: 44 mg (96 %).

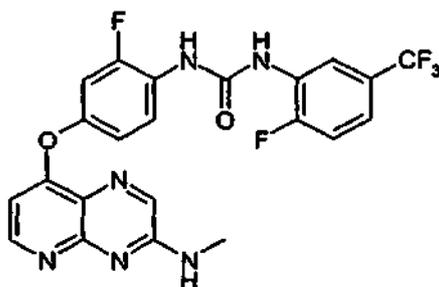
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,76 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,70 (d, 1 H, $J = 5,3$, H_{py}), 7,04 (m, 1H, H_{arom}), 7,30 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 8,21 (m, 1H, H_{arom}), 8,62-8,65 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{py}}$), 8,84 (s, 1H, H_{arom}), 9,18 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 44,4, 65,9, 105,9, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 22,3$), 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 20,7$), 116,3, 116,6, 119,5, 122,6, 122,8, 124,2 (d, $J_{\text{FC}} = 10,7$), 125,0, 125,4 (m), 128,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,4$), 136,3, 149,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10,4$), 152,1 (d, $J_{\text{FC}} = 16,4$), 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153,4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 153,7, 153,9, 160,3; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,7, -124,0, -125,3; CL-EM (m/z): 547,0 (M+H, 100), $T_r = 4,35$ min; HRMS (6,65 min): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; encontrado: 547,15163.

20

Síntesis 98

1-(2-Fluoro-4-(3-metilamino)pirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-055)



25

El método F2 se usó con 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato y 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-H-metilpirido[3,2-b]pirazin-3-amina, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 56 mg (80 %).

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,95 (d, $J = 4,6$, 3H, NHCH_3), 6,61 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 7,03 (m, 2H, H_{arom}), 7,28 (m, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 1H, H_{arom}), 8,03 (c ancho, $J = 4,6$, 1H, NHMe), 8,20 (m, 1H, H_{arom}), 8,31 (s, 1H, H_{arom}), 8,54 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 9,17 (s, 1H, NH), 9,34 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 27,1, 105,3, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 22,3$), 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 20,5$), 116,3 (d, $J_{\text{FC}} = 2,6$), 116,6 (m), 119,4 (m), 122,0 (d, $J_{\text{FC}} = 2,3$), 122,8, 125,0, 125,4 (m), 128,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,4$), 139,6 (ancho), 149,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 152,0, 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 152,8, 153,4, 153,4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155,3, 160,4; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,8, -124,0, -125,3; CL-EM (m/z): CL-EM: m/z 491,0 (M+H, 100), $T_r = 1,87$ min; HRMS (6,65 min): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; encontrado: 547,15163.

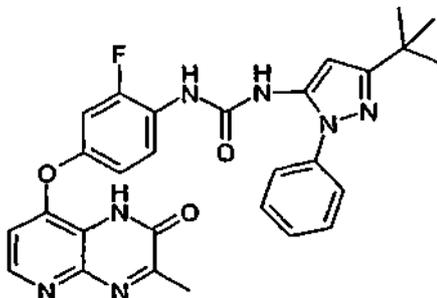
35

40

Síntesis 99

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-041)

5



El método F3 se usó con 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol y 8 (4-amino-3-fluorofenoxi)-3-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-2 (1H)-ona.

10

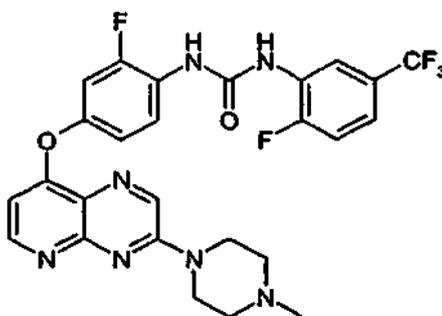
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,49 (s, 3H, CH_3), 6,85 (s, 1H, H_{py}), 6,85 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H_{py}), 7,04 (m, 1H, H_{arom}), 7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,54 (m, 4H, H_{arom}), 8,15 (m, 1H, H_{arom}), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H_{py}), 8,83 (s, 1H, NH), 8,99 (s, 1H, NH), 12,40 (a s, 1H, NHAr); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 21,0, 108,5 (d, $J_{\text{FC}} = 21$), 109,7, 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 6$), 116,6 (m), 119,5 (ancho), 121,8 (m), 122,8, 124,5 (d, $J_{\text{FC}} = 10,8$), 125,0, 125,4 (m), 128,1, 128,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,4$), 143,9, 145,0, 148,8 (d, $J_{\text{FC}} = 10,4$), 151,3, 152,0, 152,3 (d, $J_{\text{FC}} = 246$), 153,4 (d, $J_{\text{FC}} = 249$), 154,5; RMN de ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -125,3$ ppm; CL-EM (m/z): 528,1 (M+H, 100), $T_r = 4,97$ min; HRMS (6,04 min): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$ [M+Na $^+$]: 514,09090; encontrado: 514,09051.

15

Síntesis 100

20

1-(2-Fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-056)



25 El método F3 se usó con 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato y 2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)anilina, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 30 mg (64 %).

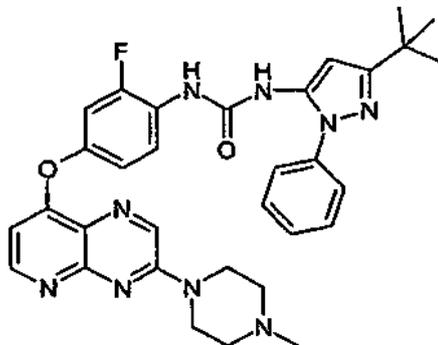
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,48 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,86 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6,68 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 7,06 (m, 2H, H_{arom}), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (m, 1H, H_{arom}), 8,63 (d, $J = 5,4$, 1H, H_{py}), 8,66 (m, 1H, H_{arom}), 8,86 (s, 1H, H_{arom}), 9,19 (s, 1H, NH), 9,36 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 43,9, 45,7, 54,2, 105,8, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 22,3$), 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 21,4$), 116,3 (d, $J_{\text{FC}} = 2,6$), 116,6 (m), 119,5 (m), 122,0 (d, $J_{\text{FC}} = 2,3$), 122,3, 125,0, 125,4 (m), 128,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,4$), 136,4, 149,6, 149,7, 151,5, 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153,4, 153,4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 153,6, 153,8, 160,3; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,8, -124,0, -125,3 ppm; CL-EM (m/z): 560,1 (M+H, 100), $T_r = 3,18$ min; HRMS (6,65 min): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; encontrado: 547,15163.

35

Síntesis 1013

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-053)

5



El método F3 se usó con 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol y 2-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)anilina, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema. Rendimiento: 44 mg (77 %).

10

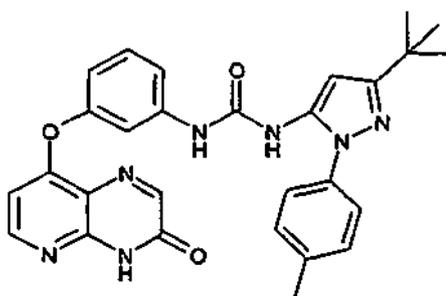
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,31 (ancho, 3H, CH_3), 2,56 (ancho, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,88 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6,41 (s, 1H, H_{pyz}), 6,66 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 7,03 (m, 1H, H_{arom}), 7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 1H, H_{arom}), 7,56 (m, 4H, H_{arom}), 8,15 (m, 1H, H_{arom}), 8,61 (d, $J = 5,3$, 1H, H_{py}), 8,86 (m, 2H, $\text{NH} + \text{H}_{\text{arom}}$), 9,00 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30,2, 32,0, 43,7, 45,3, 54,0, 95,2, 105,8, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 22,3$), 116,2 (d, $J_{\text{FC}} = 2,6$), 121,8 (d, $J_{\text{FC}} = 2,3$), 122,4, 124,4, 124,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,8$), 127,3, 129,3, 136,4, 137,0, 138,5, 149,3 (d, $J_{\text{FC}} = 10,6$), 151,4, 152,2, 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153,6, 153,8, 160,3, 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,8, -124,0, -125,3 ppm; CL-EM (m/z): 596,1 (M+H, 100), $T_r = 3,10$ min; HRMS (6,65 min): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; encontrado: 547,15163.

15

20

Síntesis 102

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-006)



25

El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 65 %).

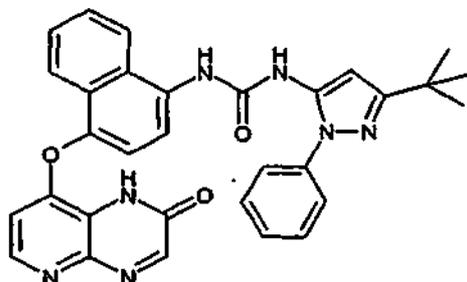
30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,36 (s, 3H, Me), 6,32 (s, 1H, H_{arom}), 6,58 (d, 1H, H_{py} $J = 6,6$ Hz), 6,82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,8$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 7,30 - 7,43 (m, 6H, H_{arom}), 8,14 (s, 1H, H_{arom}), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 6,8$ Hz), 8,74 (s, 1H, NH_{urea}), 9,30 (s, 1H, NH_{urea}), 12,88 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 20,55 (CH_3), 30,17 (*tert*-Bu), 31,96 (*tert*-Bu), 95,84, 99,49, 106,47, 109,65, 113,47, 115,03, 118,50, 124,15 (2°C), 129,30, 129,57 (2°C), 130,48, 136,12, 136,59, 136,84, 141,56, 151,00, 151,72, 152,06, 154,39, 160,41, 160,50. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 510,2248; encontrado: 510,2253.

35

Síntesis 103

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-034)



5

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 17 %).

10

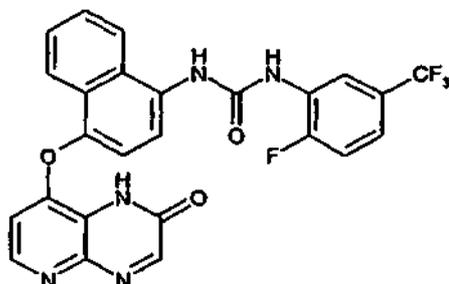
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,31 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,44 (s, 1H, H_{arom}), 6,65 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,4$ Hz), 7,41-7,47 (m, 2H, H_{arom}), 7,57-7,62 (m, 5H, H_{arom}), 7,66-7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,93 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,11 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 4,5$ Hz), 8,47 (s, 1H, H_{arom}), 8,82 (s, 1H, NH_{urea}), 9,15 (s, 1H, NH_{urea}), 12,82 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,17 (*tert*-Bu), 32,02 (*tert*-Bu), 95,74, 109,39, 111,11, 118,36, 121,83, 122,27, 124,24 (2°C), 126,33, 126,76, 127,24, 129,28 (2°C), 132,25, 137,19, 138,65, 144,91, 145,29, 152,31, 154,65, 160,81. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 546,2248; encontrado: 546,2248.

15

Síntesis 104

20

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-038)



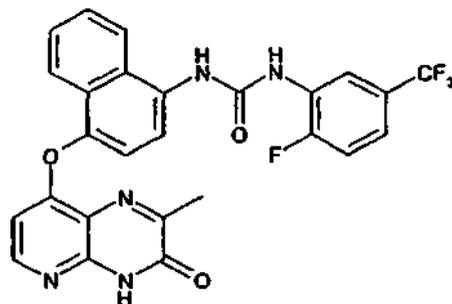
25 El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 98 %).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,64 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 7,38-7,42 (m, 2H, H_{arom}), 7,53 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,9$ Hz), 7,59 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,70 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 8,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 8,28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,44 (s, 1H, H_{arom}), 8,68 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 9,47 (s, 1H, NH_{urea}), 9,51 (s, 1H, NH_{urea}), 12,77 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 109,22, 115,97, 116,14, 116,66, 116,89, 118,09, 119,27, 121,82, 122,07, 122,75, 123,01, 124,92, 125,18, 125,46, 126,29, 126,76, 126,81, 127,54, 128,70, 128,79, 131,73. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 510,1184; encontrado: 510,1180.

35

Síntesis 105

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-metil-2-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-urea (AA-014)



5

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente rosa (50 mg, 61 %).

10

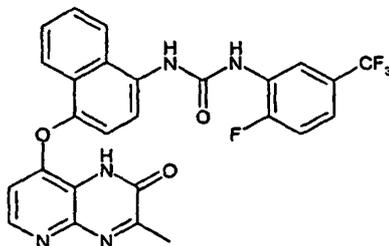
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,54 (s, 3H, Me), 6,33 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 7,40-7,43 (m, 2H, H_{arom}), 7,54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,72 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 8,10 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 8,27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 8,70 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 9,34 (s, 1H, NH_{urea}), 9,40 (s, 1H, NH_{urea}), 12,79 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,51 (Me), 105,50, 115,97, 116,50, 117,29, 117,98, 119,22, 121,50, 122,07, 122,72, 124,89, 125,29, 126,35, 126,87, 127,38, 128,69, 131,71, 145,11, 145,67, 150,51, 152,39, 152,55, 154,36, 156,33, 159,10, 160,59. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; encontrado: 524,1324.

15

Síntesis 106

20

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-urea (AA-039)



25

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-3-metilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (28 mg, 42 %).

30

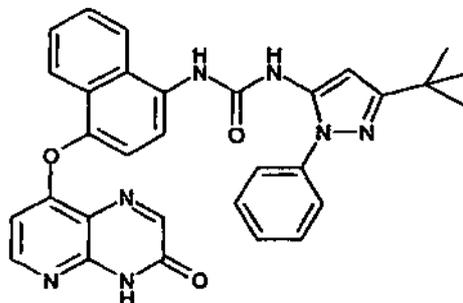
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,52 (s, 3H, Me), 6,60 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 7,39-7,41 (m, 2H, H_{arom}), 7,51-7,54 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 7,71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,95 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 8,07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,22 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 8,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,68 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,6$ Hz), 9,39 (s, 1H, NH_{urea}), 9,44 (s, 1H, NH_{urea}), 12,66 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,97 (Me), 108,47, 115,95, 116,11, 116,58, 116,86, 117,98, 119,20, 121,86, 121,97, 122,73, 124,90, 125,32, 126,30, 126,72, 126,80, 127,06, 127,47, 128,68, 131,67, 143,93, 144,82, 145,02, 152,44, 152,61, 154,41. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; encontrado: 524,1341.

35

Síntesis 107

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-008)

5



El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (65 mg, 80 %).

10

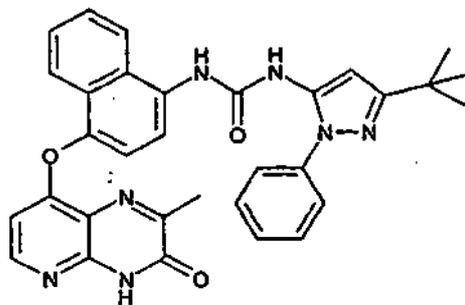
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,39 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 6,43 (s, 1H, H_{arom}), 7,38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 7,55-7,61 (m, 5H, H_{arom}), 7,66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,10 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,25 (s, 1H, H_{arom}), 8,27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 8,80 (s, 1H, NH_{urea}), 9,13 (s, 1H, NH_{urea}), 12,94 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,10 (*tert*-Bu), 31,95 (*tert*-Bu), 95,68, 105,78, 117,03, 118,05, 118,40, 121,32, 122,35, 124,16 (2°C), 126,22, 126,68, 126,92, 127,17, 127,71, 129,21 (2°C), 132,12, 137,12, 138,58, 145,13, 145,44, 151,12, 152,10, 152,24, 156,46, 160,74, 161,31- HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 546,2248; encontrado: 546,2250.

15

Síntesis 108

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-009)

25



30

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente rosa (56 mg, 71 %).

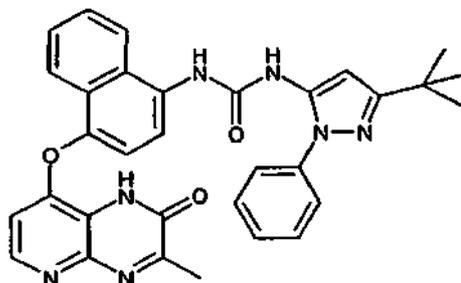
35

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,48 (s, 3H, Me), 6,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 6,43 (s, 1H, H_{arom}), 7,37 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,43-7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,55-7,67 (m, 6H, H_{arom}), 7,84 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,95 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,10 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,18 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 8,80 (s, 1H, NH_{urea}), 9,12 (s, 1H, NH_{urea}), 12,78 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,58 (CH_3), 30,13 (*tert*-Bu), 31,98 (*tert*-Bu), 95,63, 105,52, 117,30, 117,33, 118,37, 121,44, 122,36, 124,21 (2°C), 126,34, 126,68, 126,92, 127,21, 127,69, 129,26 (2°C), 132,14, 137,15, 138,58, 145,08, 145,64, 150,55, 152,23, 156,34, 159,15, 160,64, 160,75. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; encontrado: 560,2407.

Síntesis 109

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-035)

5



El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-3-metilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 41 %).

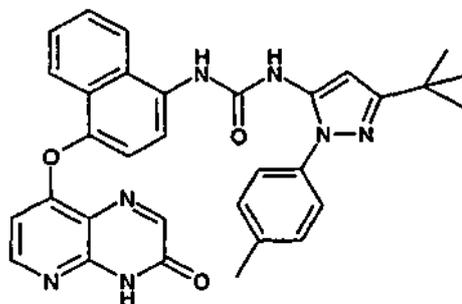
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,51 (3H, s, Me), 6,43 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz) 6,59 (s, 1H, H_{arom}), 7,38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz), 7,55-7,61 (m, 5H, H_{arom}), 7,66 (t, 1H H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,91-7,95 (m, 2H, H_{arom}), 8,09 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,4$ Hz), 8,80 (s, 1H NH_{urea}), 9,13 (s, 1H, NH_{urea}), 12,65 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,95 (CH_3), 30,09 (*tert*-Bu), 31,95 (*tert*-Bu), 95,66, 108,51, 116,89, 118,33, 118,81, 121,79, 122,17, 124,16 (2°C), 126,28, 126,66, 126,69 127,17, 127,74, 129,21 (2°C), 132,04, 137,12, 138,58, 143,77, 144,88, 144,99, 152,15, 152,24, 154,54, 160,74, 164,12 HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; encontrado: 560,2402.

15

20 Síntesis 110

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-010)



25

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (80 mg, 70 %).

30

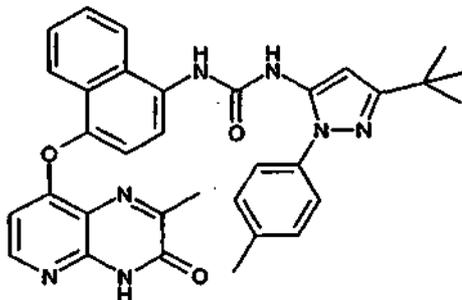
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,40 (s, 3H, Me), 6,40 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 7,37-7,39 (m, 3H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,57 (t, 1 H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,66 (t, 1 H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,86 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,97 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,11 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,25 (s, 1H, H_{arom}), 8,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 8,77 (s, 1H, NH_{urea}), 9,13 (s, 1H, NH_{urea}), 12,94 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,51 (CH_3), 30,11 (*tert*-Bu), 31,90 (*tert*-Bu), 95,01,105,75, 117,02, 118,03, 118,17, 121,30, 122,30, 124,26 (2°C), 126,21, 126,62, 126,89, 127,61, 129,61 (2°C), 132,14, 136,05, 136,71, 137,09, 145,02, 145,44, 151,09, 152,08, 156,44, 160,46, 161,30. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; encontrado: 560,2403.

35

Síntesis 111

1-(3-*tert*-Butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-011)

5



El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente rosa (67 mg, 69 %).

10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,40 (s, 3H, Me), 2,48 (s, 3H, Me), 6,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 7,37-7,38 (m, 3H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,56 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,4$ Hz), 7,84 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,97 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,11 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,18 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 8,77 (s, 1H, NH_{urea}), 9,13 (s, 1H, NH_{urea}), 12,80 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,51 (2°CH_3), 30,11 (*tert*-Bu), 31,91 (*tert*-Bu), 95,03, 105,51, 117,21, 117,33, 118,21, 121,40, 122,30, 124,26 (2°C), 126,31, 126,60, 126,85, 127,60, 129,61 (2°C), 132,11, 136,05, 136,71, 137,09, 145,04, 145,61, 150,48, 152,09, 156,28, 159,09, 160,47, 160,60. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 574,2561; encontrado: 574,2558.

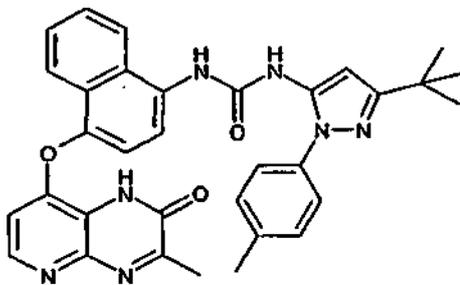
15

20

Síntesis 112

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)urea (AA-036)

25



El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-3-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71 mg, 49 %).

30

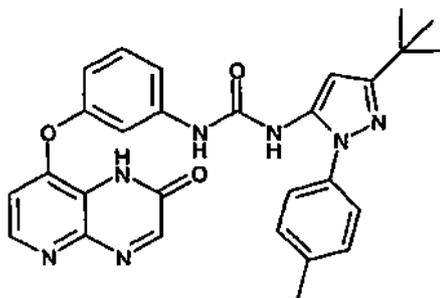
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,40 (3H, s, Me), 2,52 (3H, s, Me), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 6,59 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,4$ Hz), 7,37-7,39 (m, 3H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,57 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,92 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,09 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,4$ Hz), 8,76 (s, 1H, NH_{urea}), 9,12 (s, 1H, NH_{urea}), 12,65 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,51 (CH_3), 20,93 (CH_3), 30,11 (*tert*-Bu), 31,90 (*tert*-Bu), 95,00, 108,48, 116,88, 118,10, 118,75, 121,77, 122,13, 124,26 (2°C), 126,26, 126,61, 126,67, 127,61, 129,61 (2°C), 132,05, 136,04, 136,71, 137,09, 143,72, 144,88, 152,08, 154,51, 160,46, 164,11. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 574,2561; encontrado: 574,2560.

35

40

Síntesis 113

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-031)



5

El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (9 mg, 13 %).

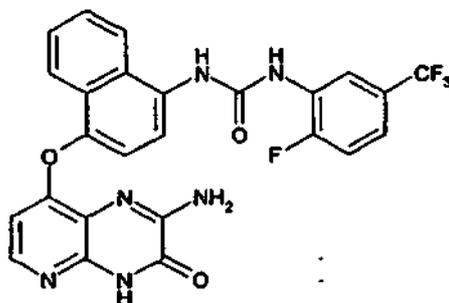
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,37 (s, 3H, Me), 6,32 (s, 1H, H_{arom}), 6,85 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 6,89 (d, 1H, H_{py} , 5, $J = 5,3$ Hz), 7,19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,31-7,33 (m, 2H, H_{arom}), 7,37 - 7,40 (m, 3H, H_{arom}), 7,47 (s, 1H, H_{arom}), 8,37-8,41 (m, 3H, H_{arom}), 9,23 (s, 1H, NH_{urea}), 12,54 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), RMN de ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 20,55 (CH $_3$), 30,16 (*tert*-Bu), 31,95 (*tert*-Bu), 95,15, 109,72, 110,44, 113,64, 115,03, 124,32 (2°C), 129,63 (2°C), 130,46, 135,97, 136,78, 136,82, 141,30, 145,25, 151,41, 154,18, 154,65, 160,48. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 510,2248; encontrado: 510,2250.

15

Síntesis 114

1-(4-(2-Amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-015)

20



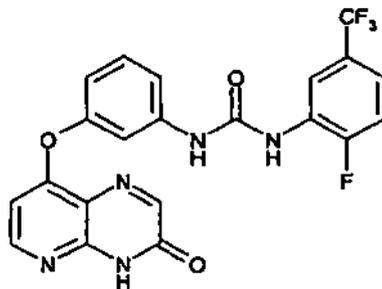
25 El método F2 se usó con 2-amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente rosa (73 mg, 89 %).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,32 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 7,27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,40-7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9,8$ Hz), 7,59 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,70 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,90 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 7,93 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,22 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,69 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 9,27 (s, 1H, NH_{urea}), 9,36 (s, 1H, NH_{urea}), 12,59 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 106,41, 115,99, 116,14, 116,44, 118,47, 119,10, 119,36, 121,67, 121,90, 122,72, 124,89, 125,32, 126,38, 126,67, 127,61, 128,74, 130,87, 142,97, 143,57, 146,16, 151,73, 152,35, 152,68, 154,32, 157,17. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$: 525,1293; encontrado: 525,1292.

35

Síntesis 115

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-007)



5

El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 42 %).

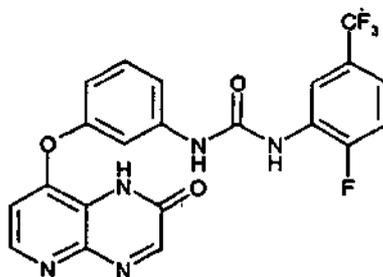
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,61 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,89 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 7,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,39 - 7,53 (m, 4H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,37 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,55 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 8,99 (s, 1H, NH_{urea}), 9,44 (s, 1H, NH_{urea}), 12,94 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 106,41, 109,96, 113,96, 115,31, 116,00, 116,96, 118,50, 119,56, 122,74, 125,30, 128,43, 130,63, 141,05, 145,76, 151,01, 152,06, 152,68, 154,43, 154,66, 156,71, 160,53. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; encontrado: 460,1023.

15

Síntesis 116

1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-032)

20



El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg, 73 %).

25

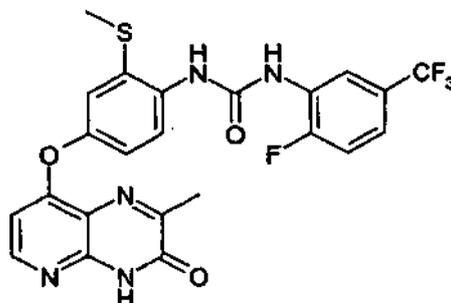
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,87-6,88 (m, 2H, H_{arom}), 7,26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,40 - 7,54 (m, 4H, H_{arom}), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,40 (s, 1H, H_{arom}), 8,54 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 9,05 (s, 1H, NH_{urea}), 9,52 (s, 1H, NH_{urea}), 12,62 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 109,88, 110,21, 113,78, 115,14, 115,92, 116,09, 116,85, 119,46, 122,66, 125,11, 128,36, 130,41, 140,91, 144,46, 145,05, 151,96, 152,32, 152,60, 154,22, 154,57, 155,06. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; encontrado: 460,1025.

30

Síntesis 117

1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenil)urea
(AA-060)

5



El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxil)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 1-fluoro-3-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 12 %).

10

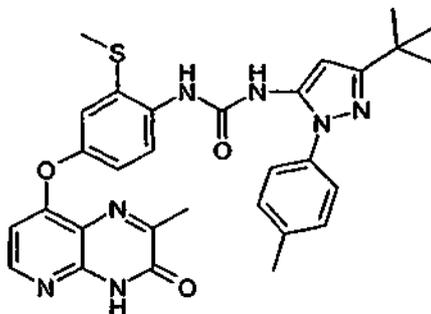
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): : 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,52 (s, 3H, CH₃), 6,66 (d, 1H, H_{py}, $J = 5,6$ Hz), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (d, 1H, H_{arom}, $J = 2,7$ Hz), 7,42 (m, 2H, H_{arom}), 8,17 (d, 1H, H_{arom}, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (m, 2H, H_{py}, + H_{arom}), 8,83 (m, 1H, H_{arom}), 9,01 (m, 1H, H_{arom}), 11,59 (s ancho, 1H, NH). CL-EM (m/z): 520 (M+H, 100), $T_r = 2,73$ min.

15

Síntesis 118

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenil)urea
(AA-061)

20



El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxil)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg, 20 %).

25

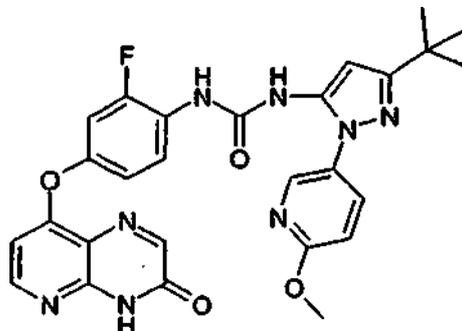
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 6,44 (s, 1H, CH), 6,56 (d, 1H, H_{py}, $J = 5,6$ Hz), 7,06 (dd, 1H, H_{arom}, $J = 8,8$ Hz and $J = 2,7$ Hz), 7,23-7,27 (m, 3H, H_{arom}, $J = 2,7$ Hz), 7,42 (m, 2H, H_{arom}), 7,97 (s, 1H, H_{arom}), 8,12 (d, 1H, H_{arom}, $J = 8,8$ Hz), 8,22 (d, 1H, H_{py}, $J = 5,6$ Hz), 8,32 (m, 1H, H_{arom}), 11,28 (s ancho, 1H, NH). CL-EM (m/z): 570 (M+H, 100), $T_r = 2,70$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para C₃₀H₃₁N₇O₃S: 570,2281; encontrado: 570,2282.

30

Síntesis 119

1-(3-*tert*-butil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-062)

5



El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 5-(3-*tert*-butil-5-isocianato-1H-pirazol-1-il)-2-metoxipiridina, proporcionando el compuesto del título (6 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

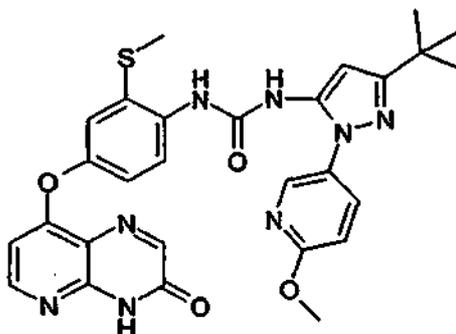
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,77 (s, 9H, *tert*-Bu), 4,40 (s, 3H, CH_3), 6,93 (s, 1H, CH), 7,15 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,36 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,51 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,59 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 11,7$ Hz and $J = 2,6$ Hz), 8,31 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz and $J = 2,6$ Hz), 8,58 (s, 1H, H_{arom}), 8,68 (s ancho, 1H, H_{arom}), 8,75-8,82 (m, 4H, $H_{\text{py}}+H_{\text{arom}}$), 11,95 (s ancho, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 40,3, 42,6, 63,6, 106,0, 117,3, 118,5, 118,7, 121,4, 126,9, 129,4, 132,5, 132,6, 135,7, 140,5, 146,6, 147,8, 153,3, 156,2, 161,5, 161,7, 162,6, 166,5, 171,8, 172,2, 173,6. RMN de ^{19}F (δ , ppm, DMSO- d_6): - 126,99. CL-EM (m/z): 545 (M+H, 100), $T_r = 2,58$ min.

15

Síntesis 120

20

1-(3-*tert*-butil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-063)



25

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 5-(3-*tert*-butil-5-isocianato-1H-pirazol-1-il)-2-metoxipiridina, proporcionando el compuesto del título (97 mg, 53 %) en forma de un polvo de color blanco.

30

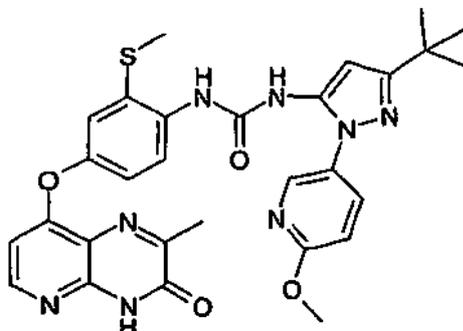
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 3H, SCH_3), 6,37 (s, 1H, CH), 6,59 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,74 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 8,18 (s, 1H, NH), 8,33 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,37 (s, 1H, CH), 8,98 (s, 1H, NH), 12,94 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 106,1, 110,8, 117,7, 118,2, 119,3, 124,4, 129,6, 132,0, 133,6, 136,3, 136,6, 142,6, 145,3, 149,9, 150,9, 151,9, 152,0, 156,3, 160,7, 161,0, 162,4. CL-EM (m/z): 573 (M+H, 100), $T_r = 2,56$ min.

35

Síntesis 121

1-(3-*tert*-butil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metilitio)fenil)urea (AA-064)

5



El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metilitio)fenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 5-(3-*tert*-butil-5-isocianato-1H-pirazol-1-il)-2-metoxipiridina, proporcionando el compuesto del título (33 mg, 35 %) en forma de un polvo de color blanco.

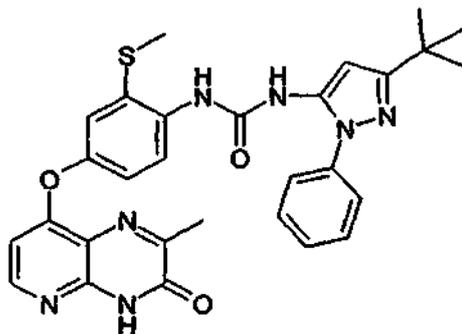
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 3H, SCH_3), 6,37 (s, 1H, CH), 6,53 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,76 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 8,26 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,33 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 8,35 (s, 1H, NH), 8,96 (s, 1H, NH), 12,76 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 105,8, 110,7, 117,5, 117,8, 119,4, 124,3, 129,5, 131,9, 133,5, 136,3, 137,6, 142,6, 145,5, 149,9, 150,4, 151,8, 156,2, 158,8, 159,9, 161,0, 162,3. CL-EM (m/z): 587 (M+H, 100), $T_r = 2,63$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$: 587,2183; encontrado: 587,2186.

15

20 Síntesis 122

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metilitio)fenil)urea (AA-065)



25

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metilitio)fenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 51 %).

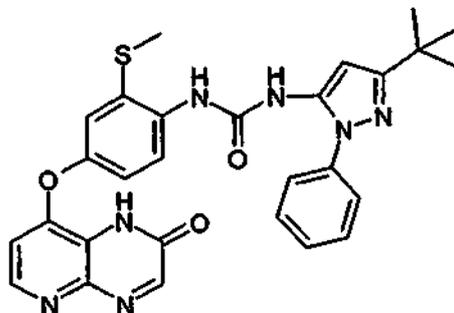
30

RMN de ^1H (acetona- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,37 (s, 1H, CH), 6,54 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz and $J = 2,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,39-7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,53-7,55 (m, 4H, H_{arom}), 7,77 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,27 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,37 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, NH), 12,75 (s ancho, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 96,2, 105,8, 117,5, 117,8, 119,5, 123,9 (2), 124,2, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,6, 136,8, 138,6, 145,5, 149,8, 150,4, 152,0, 156,2, 158,8, 159,9, 160,7. CL-EM (m/z): 556 (M+H, 100), $T_r = 2,66$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 556,2125; encontrado: 556,2125.

35

Síntesis 123

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(metiltio)-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-066)



5

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxil)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título (54 mg, 59 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

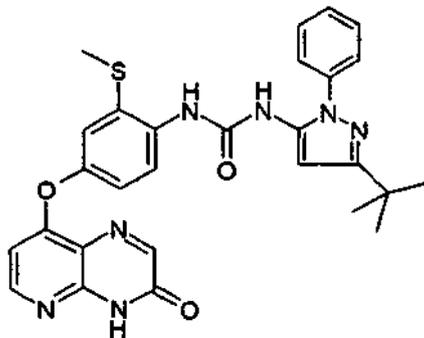
10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,36 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,06 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,7$ Hz), 7,39-7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,52-7,55 (m, 4H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,36 (m, 1H, H_{arom}), 8,38 (s, 1H, NH o CH), 8,41 (s, 1H, NH o CH), 8,98 (s, 1H, NH), 12,55 (s ancho, 1H, NH), RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,5,30,0,31,9,96,2, 110,0, 117,8, 119,6, 123,9 (3), 124,1, 127,0, 129,1 (3), 131,6, 133,8, 136,8, 138,5, 144,0, 145,2, 149,7, 152,0, 154,4, 156,1, 160,7. CL-EM (m/z): 542 (M+H, 100), $T_r = 2,52$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 542,1968; encontrado: 542,1969.

15

Síntesis 124

20 1-(3-*tert*-Butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(metiltio)-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-067)



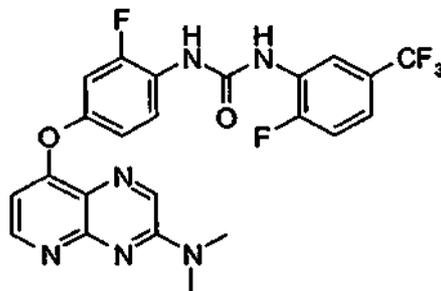
25 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-(metiltio)fenoxil)pirido[3,2-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (175 mg, 97 %).

30 RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,36 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, $H_{\text{py}5}$, $J = 5,6$ Hz), 7,03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,7$ Hz), 7,39-7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,53-7,54 (m, 4H, H_{arom}), 7,77 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,18 (s, 1H, NH o CH), 8,35 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,37 (s, 1H, NH o CH), 8,98 (s, 1H, NH o CH), 12,89 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,3, 30,0(3), 31,9, 96,2, 106,1, 117,7, 118,2, 119,3, 123,9(2), 124,3, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,7, 136,8, 138,5, 145,3, 149,9, 150,8, 152,0(2), 156,3, 160,6, 160,7.

35 CL-EM (m/z): 542 (M+H, 100), $T_r = 2,60$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 542,1968; encontrado: 542,1968.

Síntesis 125

1-(4-(3-(Dimetilamino)pirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA- 068)



5

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-*N,N*-dimetilpirido[3,2-*b*]pirazin-3-amina y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg (66 %).

10

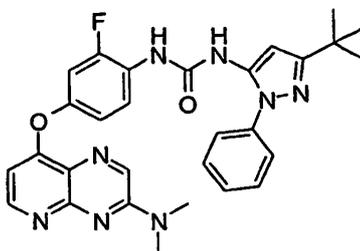
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 3,28 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,65 (d, *J* = 5,3, 1H, H_{py}), 7,05 (m, 2H, H_{arom}), 7,30 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (m, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, *J* = 5,3, 1H, H_{py}), 8,65 (m, 1H, H_{arom}), 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 9,19 (s, 1H, NH), 9,36 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), *J* (Hz): 27,1, 105,3, 108,3 (d, $J_{\text{FC}} = 22,3$), 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 20,5$), 116,3 (d, $J_{\text{FC}} = 2,6$), 116,6 (m), 119,4 (m), 122,0 (d, $J_{\text{FC}} = 2,3$), 122,8, 125,0, 125,4 (m), 128,5 (d, $J_{\text{FC}} = 11,4$), 139,6 (ancho), 149,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 152,0, 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 152,8, 153,4, 153,4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155,3, 160,4; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,8, -124,0, -125,3; CL-EM (2,28 min): *m/z* 505,2 (M+H, 100); HRMS (2,80 min): *m/z* calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 505,14059; encontrado: 505,13996.

15

Síntesis 126

20

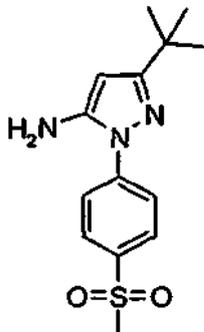
1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(3-(dimetilamino)pirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)urea (AA-070)



25 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-*N,N*-dimetilpirido[3,2-*b*]pirazin-3-amina y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 65 mg (90 %).

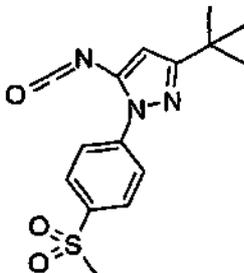
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), *J* (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,28 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 6,62 (d, 1H, *J* = 5,2, H_{py}), 7,02 (m, 1H, H_{arom}), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 7,44 (m, 1H, H_{arom} , *J*), 7,55 (m, 4H, H_{arom}), 8,14 (m, 1H, H_{arom}), 8,59 (d, 1H, *J* = 5,2, H_{py}), 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 8,87 (s, 1H, NH), 8,99 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), *J* (Hz): 30,2, 32,0, 37,4, 95,2 (d, $J_{\text{FC}} = 22,4$), 116,2, 121,9, 121,8, 124,4, 124,6 (d, $J_{\text{FC}} = 10,7$), 127,3, 129,2, 136,9, 138,5, 136,0, 137,0, 149,4 (d, $J_{\text{FC}} = 9,8$), 151,4, 152,4, 152,4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153,5, 154,2, 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -125,3; CL-EM (2,25 min): *m/z* 541,1 (M+H, 100); HRMS (2,85 min): *m/z* calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_8\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 563,22897; encontrado: 563,22865.

35

Síntesis 1273-*tert*-butil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-amina

5 Se pesaron 4-(metilsulfonil)fenilhidrazina clorhidrato ((1,133 g, 5,09 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (0,697 g, 5,57 mmol) en un RBF de 100 ml. Se añadió HCl 0,2 M en EtOH (42 ml) y la suspensión se calentó hasta reflujo durante 27 horas, tiempo durante el cual todos los sólidos se disolvieron gradualmente para dar una solución de color amarillo. La solución se diluyó con NaOH (ac.) 1 M (~ 16 ml) a pH 12-13, se añadió EtOAc (70 ml) y el sistema bifásico se agitó enérgicamente durante 5 minutos. Se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 1,42 g (95 %).

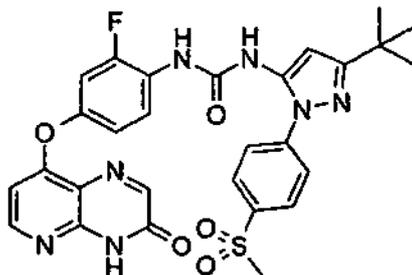
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,23 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,22 (s, 3H, Me), 5,45 (s ancho, 2H, NH₂), 5,46 (s, 1H, H_{pyz}), 7,90 (d, 2H, J = 8,7, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, J = 8,7, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 30,0, 31,9, 43,7, 88,3, 121,6, 128,1, 136,7, 143,8, 148,0, 162,2; CL-EM (1,98 min): m/z 294,1 (M+H, 100).

Síntesis 128Solución de 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-(4-(metilsulfonil)fenil)1H-pirazol en CH₂Cl₂

20 La 3-*tert*-butil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-amina (295 mg, 1,01 mmol) se pesó en un RBF de 100 ml y se añadieron CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). El sistema bifásico resultante se agitó y se enfrió a 0 °C y se trató posteriormente gota a gota con fosgeno 1,9 M en tolueno (1,06 ml, 2,02 mmol) durante 30 segundos. La mezcla se agitó enérgicamente durante 10 minutos, la fase orgánica se aisló, se lavó con H₂O (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta 10 ml para dar una solución 100 mM del compuesto del título. IR (ν, cm⁻¹): 2260 (N=C=O).

Síntesis 129

30 1-(3-*tert*-butil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil) urea (AA-090)

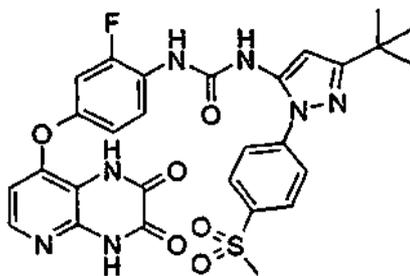


El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona (56 mg, 0,206 mmol) y una solución de 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol 0,1 M en CH₂Cl₂ (5,8 ml, 0,58 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 41 % (50 mg) después de la cromatografía en una columna Biotage 25 + M.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,27 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,46 (s, 1H, H_{py}), 6,65 (d, *J* = 56, 1H, H_{pyz}), 7,05 (m, 1H, H_{arom}), 7,30 (m, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, *J* = 8,7, 2H, H_{arom}), 8,08 (d, *J* = 8,7, 2H, H_{arom}), 8,12 (m, 1H, H_{arom}), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 8,37 (d, *J* = 5,6, 1H, H_{py}), 8,97 (s, 1H, NH), 8,99 (s, 1H, NH), 12,90 (s, 1H, NH); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 30,0, 32,1, 43,5, 97,0, 106,5, 108,5 (d, *J*_{FC} = 22,4), 116,4, 118,4, 122,0, 123,9, 124,7 (d, *J*_{FC} = 10,8), 128,3, 137,4, 138,7, 142,5, 145,6, 148,8 (d, *J*_{FC} = 10,5), 151,1, 151,5, 152,2, 152,5 (d, *J*_{FC} = 245), 156,6, 160,5, 162,1; RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆) δ (ppm): -124,3; CL-EM (m/z): CL-EM 592,1 (M+H, 100), T_r = 2,44 min; HRMS (7,17 min): m/z calc. para C₂₈H₂₇FN₇O₅S (M+H, 100)⁺: 461,09798; encontrado: 461,09771.

Síntesis 130

15 1-(3-*tert*-butil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)urea (AA-092)

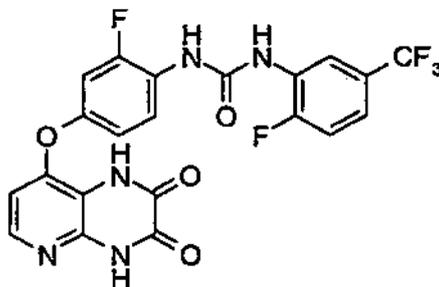


20 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3 (1H, 4H)-diona (58 mg, 101 μmol) y una solución 0,06 M de 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol en CH₂Cl₂ (6,8 ml, 0,41 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg (49 %).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,27 (s, 3H, SO₂CH₃), 6,45 (s, 1H, H_{py}), 6,57 (d, 1H, *J* = 5,7, H_{py}), 7,00 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,7, H_{arom}), 7,95 (d, 1H, *J* = 5,7, H_{py}), 8,07 (d, 2H, *J* = 8,7, H_{arom}), 8,09 (m, 1H, H_{arom}), 8,94 (s, 1H, NH), 8,97 (s, 1H, H_{arom}), 11,89 (s, 1H, NH), 12,38 (s, 1H, NH); RMN de ¹⁹F- (DMSO-d₆) δ (ppm): -124,6; CL-EM (m/z): 608,1 (M+H, 100), T_r = 2,39 min; HRMS (3,07 min): m/z calc. para C₂₈H₂₇FN₇O₆S [M+H⁺]: 608,17221; encontrado: 608,17142.

Síntesis 131

35 1-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-072)



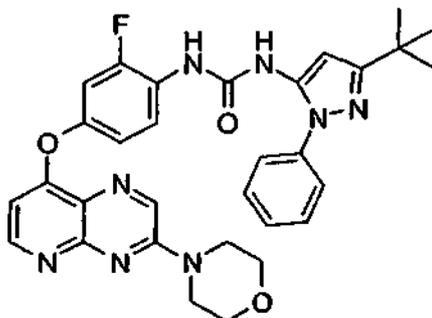
El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3(1H,4H)-diona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beige. Rendimiento: 52 mg (51 %).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 6,60 (d, *J* = 5,4, 1H, H_{py}), 7,04 (m, 2H, H_{arom}), 7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, *J* = 5,4, 1H, H_{py}), 8,22 (m, 1H, H_{arom}), 8,64 (m, 1H, H_{arom}), 9,19 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH), 11,92 (s, 1H, NH), 12,40 (s, 1H, NH); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 106,6, 108,2 (d, *J*_{FC} = 22,5), 112,5, 116,0, 116,2, 116,6 (m), 119,5 (m), 120,6, 121,9 (d, *J*_{FC} = 2,3), 123,9 (qua, *J*_{FC} = 270), 124,3 (d, *J*_{FC} = 10,6),

125,4 (m), 128,5 (d, $J_{FC} = 11,4$), 140,6, 143,2, 149,0 (d, $J_{FC} = 10,4$), 150,2, 152,0, 152,3 (d, $J_{FC} = 245$), 153,4 (d, $J_{FC} = 249$), 154,7, 156,0; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,2, -123,5, -124,9; CL-EM (m/z): 494,0 (M+H, 100), $T_r = 2,57$ min; HRMS (3,06 min): m/z calc. para $C_{21}H_{12}F_5N_7NaO_4$ [M+Na $^+$]: 516,07017; encontrado: 516,06998.

5 Síntesis 132

1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-071)



10

Una solución de 2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)anilina (47 mg, 138 μ mol) en THF seco (5 ml) se trató con una solución de 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol (1,1 ml de una solución 0,25 M en CH_2Cl_2 , 275 μ mol) a 0 $^{\circ}C$. Un precipitado amarillo empezó a formarse gradualmente y después de 1 h a TA, se añadió hexano (20 ml) y el precipitado amarillo se eliminó mediante filtración. Se volvió a disolver en MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1), se evaporó sobre gel de sílice y el producto se eluyó con un gradiente de 0 % a 20 % de MeOH en EtOAc para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

Rendimiento: 71 mg (89 %).

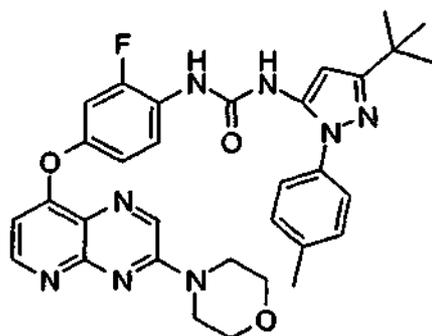
RMN de 1H (DMSO- d_6) (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *terc*-Bu), 3,77 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 3,84 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 6,68 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz, H_{py}), 7,02 (m, 1H, H_{arom}), 7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,44 (m, 1H, H_{arom}), 7,55 (m, 4H, H_{arom}), 8,15 (m, 1H, H_{arom}), 8,63 (d, 1H, $J = 5,2$, H_{arom}), 8,84 (m, 2H, $H_{arom} + H_{urea}$), 8,98 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), (ppm), J (Hz): 30,2, 32,0, 44,4, 65,9, 95,1, 105,9, 108,3 (d, $J_{FH} = 22,3$), 116,3, 121,8, 122,5, 124,4 (d, $J_{FH} = 10,7$), 124,5, 127,4, 129,3, 136,3, 137,0, 138,3, 149,3 (d, $J_{FH} = 10,4$), 151,4, 152,1, 152,4 (d, $J_{FH} = 245$), 153,7, 153,9, 160,4, 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), (ppm): -125,3; CL-EM (m/z): 583,1 (M+H, 100), $T_r = 2,33$ min; HRMS (2,88 min): m/z calc. para $C_{31}H_{32}FN_8O_3$ [M+H $^+$]: 583,25759; encontrado: 583,25719;

20

25

Síntesis 133

1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-073)



30

El método F2 se usó con 2-fluoro-4-(3-morfolinopirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)anilina y 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 97 mg (90 %).

35

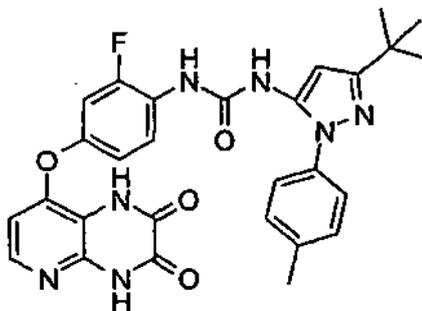
RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,39 (s, 3H, CH_3), 3,77 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 3,84 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 6,40 (s, 1H, H_{pyz}), 6,67 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{pyr}), 7,03 (m, 1H, H_{arom}), 7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (d, 2H, $J = 8,3$, H_{arom}), 7,41 (d, 2H, $J = 8,3$, H_{arom}), 8,17 (m, 1H, H_{arom}), 8,62 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 8,80 (s, 1H, NH), 8,84 (s, 1H, H_{arom}), 9,00 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), 8 (ppm), J (Hz): 20,6, 30,2, 32,0, 44,4, 65,9, 94,6, 105,8, 108,3 (d, $J_{FC} = 22,4$), 116,2, 121,7, 122,5, 124,5, 124,6 (d, $J_{FC} = 10,7$), 129,7, 135,9, 136,3, 136,9 (d, $J_{FC} = 5,7$), 149,2 (d, $J_{FC} = 10,4$), 151,3, 152,1, 152,3 (d, $J_{FC} = 245$), 153,7, 153,9, 160,4, 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), 8 (ppm): -124,8; CL-EM (m/z): 597,2 (M+H, 100), $T_r = 2,43$ min; HRMS (3,01 min): m/z calc. para $C_{32}H_{34}FN_8O_3$ [M+H $^+$]: 597,27324; encontrado:

40

597,27289.

Síntesis 134

- 5 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)urea (AA-074)

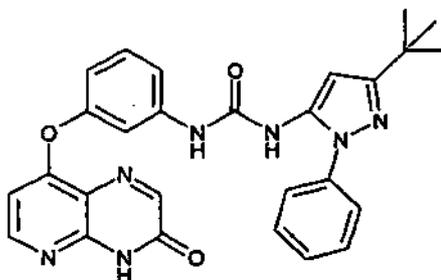


- 10 El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3(1H,4H)-diona y 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 33 mg (44 %).

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,36 (s, 3H, CH_3), 6,37 (s, 1H, PirazolH), 6,53 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 6,91 (m, 1H, H_{arom}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,29 (d, 2H, $J = 8,3$, H_{arom}), 7,38 (d, 2H, $J = 8,3$, H_{arom}), 7,90 (d, 1H, $J = 5,3$, H_{py}), 8,07 (m, 1H, H_{arom}), 9,14 (s ancho, 1H, NH), 9,24 (s ancho, 1H, H_{arom}), 12,00 (s ancho, 2H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,6, 30,2, 32,0, 94,8, 106,6, 107,8 (d, $J_{\text{FC}} = 22,4$), 115,8, 122,2, 124,3 (d, $J_{\text{FC}} = 10,7$), 129,5, 136,0, 136,7, 137,2, 141,1, 142,3 (ancho), 149,2 (d, $J_{\text{FC}} = 9,8$), 150,7, 151,5, 151,6, 152,3 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153,5, 156,3 (ancho), 156,4, 160,5; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6) δ (ppm): -124,4; CL-EM (m/z): 544,0 (M+H, 100), $T_r = 2,62$ min; HRMS (3,01 min): m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$]: 544,21031; encontrado: 544,21063.

Síntesis 135

- 25 1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-075)

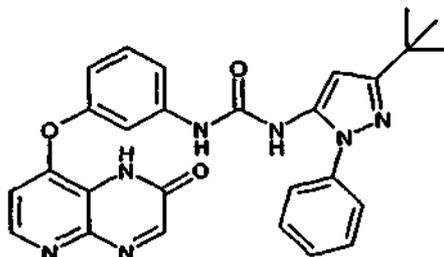


- 30 El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (97 mg, 62 %).

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,35 (s, 1H, H_{arom}), 6,61 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,84 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 1,8$ Hz, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1,2$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 7,36 - 7,42 (m, 2H, H_{arom}), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz), 7,52 - 7,53 (m, 4H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 8,44 (s, 1H, NH_{urea}), 9,23 (s, 1H, NH_{urea}), 12,89 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,04 (*terc*-Bu), 31,89 (*terc*-Bu), 95,63, 106,54, 109,58, 113,54, 114,96, 118,38, 124,14 (2°C), 127,13, 129,14 (2°C), 130,46, 136,76, 138,40, 141,25, 145,42, 151,05, 151,42, 152,01, 154,34, 156,35, 160,40, 160,65.

Síntesis 136

1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-076)



5

El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (57 mg, 29 %).

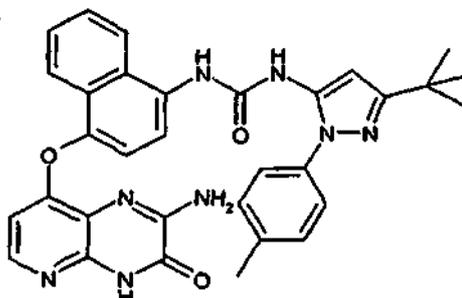
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,35 (s, 1H, H_{arom}), 6,85 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 6,88 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,20 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,37-7,42 (m, 2H, H_{arom}), 7,47 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,0$ Hz), 7,52 - 7,53 (m, 4H, H_{arom}), 8,35-8,43 (m, 3H, H_{arom}), 9,23 (s, 1H, NH_{urea}), 12,54 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,04 (*terc*-Bu), 31,90 (*terc*-Bu), 105,11, 106,87, 109,67, 110,38, 111,17, 113,58, 115,00, 119,52, 124,14 (2°C), 127,35, 129,14 (2°C), 130,38, 136,77, 138,41, 141,21, 145,22, 151,42, 154,09, 154,55, 155,88, 160,66.

15

Síntesis 137

1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-077)

20



25 El método F2 se usó con 2-amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*terc*-butil-5-isocianato-1-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (46 mg, 51 %).

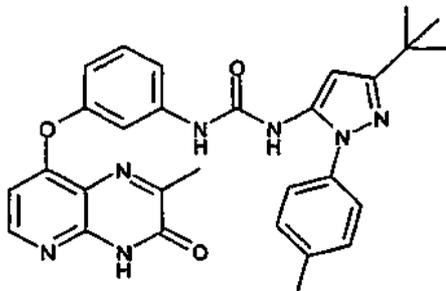
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,40 (s, 3H, Me), 6,30 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 6,39 (s, 1H, H_{arom}), 7,22 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,37 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,46 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,56 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,63 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,0$ Hz), 7,86-7,91 (m, 3H, H_{arom}), 8,06 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,72 (s, 1H, NH_{urea}), 9,05 (s, 1H, NH_{urea}), 12,58 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,50 (CH_3), 30,11 (*terc*-Bu), 31,90 (*terc*-Bu), 95,11, 106,44, 116,08, 118,75, 119,35, 121,56, 122,26, 124,22 (2°C), 126,33, 126,49, 126,55, 127,85, 129,58 (2°C), 131,26, 136,07, 136,67, 137,12, 142,95, 143,56, 146,12, 151,71, 152,21, 152,72, 157,14, 160,43. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_3$: 575,2514; encontrado: 575,2519.

35

Síntesis 138

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-078)

5



El método F2 se usó con 8-(3-aminofenoxi)-2-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-*p*-tolil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (89 mg, 57 %).

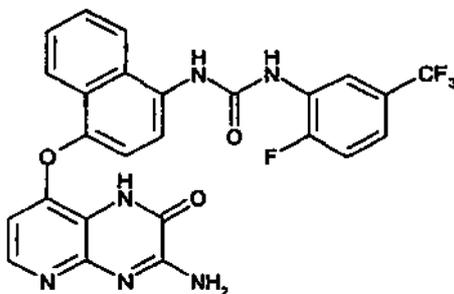
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,36 (s, 3H, Me), 2,42 (s, 3H, Me), 6,32 (s, 1H, H_{arom}), 6,55 (d, 1H, H_{py} , $J = 6,6$ Hz), 6,83 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2,2$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,31 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,36 (s, 1H, H_{arom}), 7,37 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz), 8,27 (d, 1H, H_{py} , $J = 6,8$ Hz), 8,48 (s, 1H, NH_{urea}), 9,30 (s, 1H, NH_{urea}), 12,75 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,42 (CH_3), 20,46 (CH_3), 30,08 (*tert*-Bu), 31,87 (*tert*-Bu), 95,67, 106,19, 109,72, 113,56, 114,91, 117,74, 124,08 (2°C), 129,49 (2°C), 130,38, 136,03, 136,51, 136,76, 141,44, 145,71, 150,40, 151,61, 154,30, 156,32, 158,98, 159,67, 160,33. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 524,2405; encontrado: 524,2409.

15

20 Síntesis 139

1-(4-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-079)



25

El método F2 se usó con 3-amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (31 mg, 38 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,30 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 7,34 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,41 (s, 1H, H_{arom}), 7,54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 7,60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,4$ Hz), 7,71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz), 8,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,69 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz), 9,32 (s, 1H, NH_{urea}), 9,38 (s, 1H, NH_{urea}), 12,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 104,61, 113,94, 116,00, 116,47, 118,03, 119,16, 121,96, 122,73, 124,89, 125,33, 126,53, 126,72, 127,44, 128,73, 131,24, 144,29, 145,44, 146,76, 151,08, 152,38, 152,60, 154,35, 154,77. HRMS (EI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$: 525,1293; encontrado: 525,1292.

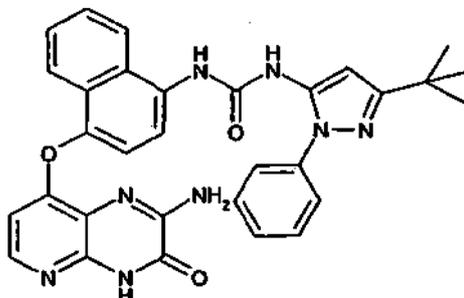
30

35

Síntesis 140

1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-080)

5



El método F2 se usó con 2-amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente rosa (70 mg, 80 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,29 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 6,41 (s, 1H, H_{arom}), 7,22 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,54-7,65 (m, 6H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,88-7,91 (m, 2H, H_{arom}), 8,06 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,76 (s, 1H, NH_{urea}), 9,04 (s, 1H, NH_{urea}), 12,58 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,08 (*tert*-Bu), 31,92 (*tert*-Bu), 95,69, 106,46, 116,05, 118,94, 119,36, 121,56, 122,27, 124,12 (2°C), 126,32, 126,52, 126,55, 127,11, 127,97, 129,17 (2°C), 131,22, 137,15, 138,59, 142,95, 143,56, 146,22, 151,71, 152,33, 152,72, 157,12, 160,68. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: 561,2357; encontrado: 561,2351.

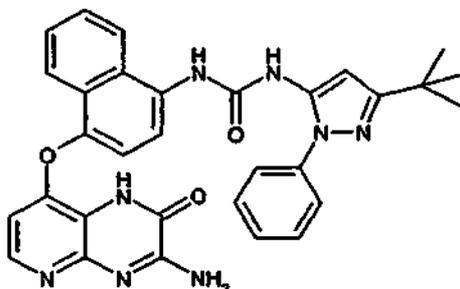
10

15

Síntesis 141

1-(4-(2-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il)-3-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-081)

20



25

30

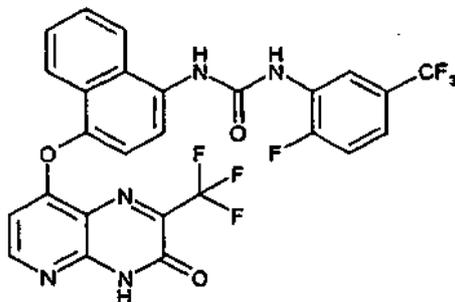
El método F2 se usó con 3-amino-8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 3-*tert*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (46 mg, 44 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 6,42 (s, 1H, H_{arom}), 7,31 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,55-7,66 (m, 6H, H_{arom}), 7,89-7,96 (m, 2H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,5$ Hz), 8,08 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,82 (s, 1H, NH_{urea}), 9,11 (s, 1H, NH_{urea}), 12,38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,08 (*tert*-Bu), 31,93 (*tert*-Bu), 95,78, 104,61, 113,91, 116,44, 118,37, 121,92, 122,14, 124,09 (2°C), 126,45, 126,47, 126,54, 127,09, 127,73, 129,15 (2°C), 131,63, 137,13, 138,59, 144,28, 145,43, 146,74, 151,01, 152,24, 152,33, 154,75, 160,69. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: 561,2357; encontrado: 561,2350.

35

Síntesis 142

1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(3-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-urea (AA-082)

5



El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-2-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (31 mg, 45 %).

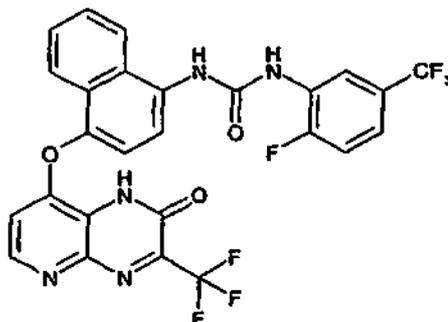
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,40 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 7,41-7,42 (m, 1H, H_{arom}), 7,49 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9,9$ Hz), 7,60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,73 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 7,85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 8,15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,29 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,7$ Hz), 8,71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,0$ Hz), 9,39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), 9,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), 13,55 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 105,66, 116,02, 116,54, 117,64, 118,82, 119,29, 121,01, 121,40, 122,08, 122,72, 124,88, 125,35, 126,15, 126,86, 127,63, 128,65, 132,23, 143,10, 144,37, 146,85, 152,39, 152,48, 153,32, 154,36, 154,82, 162,35. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$: 578,1058; encontrado: 578,1064.

15

20 Síntesis 143

1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-oxo-3-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)naftalen-1-il-urea (AA-083)



25

El método F2 se usó con 8-(4-aminonaftalen-1-iloxi)-3-(trifluorometil)pirido[2,3-b]pirazin-3(1H)-ona y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (5 mg, 5 %).

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,3$ Hz), 7,42-7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,55 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9,8$ Hz), 7,62 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,6$ Hz), 7,74 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,97 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,5$ Hz), 8,14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 8,28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,6$ Hz), 8,40 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5,2$ Hz), 9,71 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 1,8, 7,2$ Hz), 9,38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), 9,42 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$), 13,51 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{lactama}}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 110,67, 116,02, 116,48, 117,14, 117,76, 118,64, 119,21, 120,84, 121,88, 122,73, 123,05, 124,89, 125,40, 126,13, 126,87, 127,05, 127,37, 128,67, 131,99, 141,78, 144,58, 146,66, 151,64, 152,39, 152,53, 154,36. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$: 578,1058; encontrado: 578,1051.

35

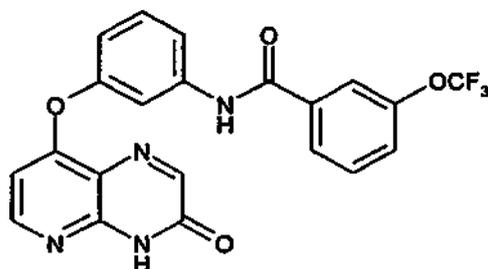
(VII) Síntesis de amidas

40

1. Amidas de intermedios habituales

Síntesis 144

N-(3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluoro-metoxi)benzamida (AA-002)



5

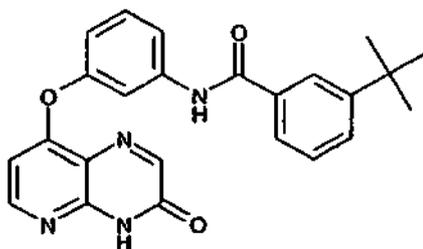
Método G1: Se mezclaron 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (43 mg, 0,169 mmol) y diisopropiletamina (44 μ l, 0,254 mmol) en THF seco (5,0 ml) y se añadió cloruro de 3-trifluorometoxibenzoilo (57 mg, 0,254 mmol). Esta mezcla se calentó hasta reflujo durante 17 horas. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso obtenido se disolvió en DCM y se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación del DCM, el residuo se resuspendió en Et_2O , se trituró y se eliminó mediante filtración, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 60 %).

10

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,68 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,01 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,7$ Hz), 7,50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,62 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,3$ Hz), 7,68 - 7,72 (m, 3H, H_{arom}), 7,89 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 8,19 (s, 1H, H_{arom}), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 10,53 (s, 1H, NH_{amida}), 12,91 (s, 1H, $NH_{lactama}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 106,78, 111,77, 115,45, 117,10, 118,48, 120,08, 120,95, 124,07, 126,69, 130,39, 130,54, 136,68, 140,54, 145,47, 148,17, 151,16, 152,08, 154,21, 156,36, 160,28, 163,97. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $C_{21}H_{13}F_3N_4O_4$: 443,0962; encontrado: 443,0950.

20

Síntesis 145

3-*tert*-butil-N-(3-(3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)(benzamida (AA-003)

25

El método G1 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2 (4H)-ona y cloruro de 3-*tert*-butil-benzoilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 45 %).

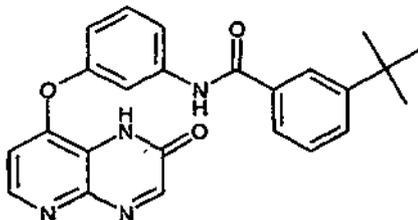
30

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,33 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,67 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,98 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 7,48 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,74 - 7,77 (m, 2H, H_{arom}), 7,90 (t, 1H, H_{arom} , $J = 1,7$ Hz), 8,19 (s, 1H, H_{arom}), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 10,36 (s, 1H, NH_{amida}), 12,91 (s, 1H, $NH_{lactama}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 31,00 (*tert*-Bu), 34,56 (*tert*-Bu), 106,78, 111,84, 115,20, 117,18, 118,53, 124,30, 124,79, 128,11, 128,67, 130,37, 134,44, 141,05, 145,54, 150,95, 151,20, 152,16, 154,22, 156,45, 160,45, 166,45. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $C_{24}H_{22}N_4O_3$: 415,1765; encontrado: 415,1770.

35

Síntesis 146

3-*tert*-butil-N-(3-(2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi) fenil(benzamida (AA-029)



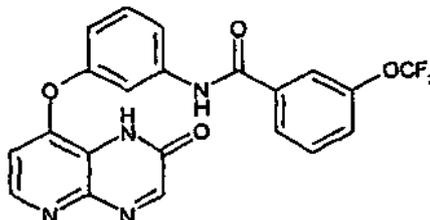
5

El método G1 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y cloruro de 3-*tert*-butilbenzoilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg, 22 %).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,33 (s, 9H, *tert*-Bu), 6,94 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,00 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 7,49 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz), 7,63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1,7$ Hz), 7,71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,75-7,77 (m, 2H, H_{arom}), 7,91 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,43 (s, 1H, H_{arom}), 10,37 (s, 1H, NHamida), 12,60 (s, 1H, NH_{lactama}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,99 (*tert*-Bu), 34,55 (*tert*-Bu), 110,60, 111,94, 115,27, 117,23, 117,99, 124,29, 124,79, 128,11, 128,67, 130,27, 134,40, 134,96, 141,00, 150,94, 153,95, 154,77, 155,88, 166,10. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 415,1765; encontrado: 415,1775.

Síntesis 147

- 20 N-(3-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluoro-metoxi)benzamida (AA-030)

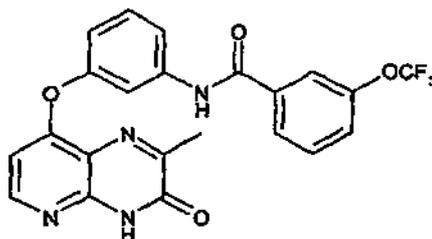


- 25 El método G1 se usó con 8-(3-aminofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y cloruro de 3-trifluorometoxibenzoilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 20 %).

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,94 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 7,03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 7,50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,61-7,62 (m, 1H, H_{arom}), 7,68 - 7,71 (m, 2H, H_{arom}), 7,75 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,0$ Hz), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 8,39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,3$ Hz), 8,43 (s, 1H, H_{arom}), 10,54 (s, 1H, NHamida), 12,61 (s, 1H, NH_{lactama}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 110,64, 111,98, 115,65, 117,27, 119,00, 120,17, 121,04, 123,09, 124,18, 126,78, 130,40, 130,65, 136,75, 140,58, 145,36, 148,26, 154,01, 154,61, 164,05. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 443,0962; encontrado: 443,0966.

Síntesis 148

- 35 N-(3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (AA-004)

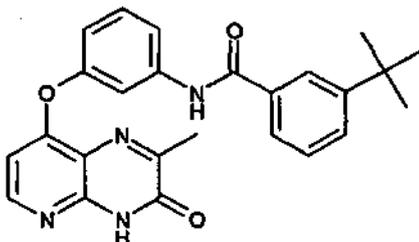


- 40 El método G1 se usó con 8-(3-aminofenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-2 (4H)-ona y cloruro de 3-trifluorometoxibenzoilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (74 mg, 87 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,44 (s, 3H, Me), 6,62 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 7,50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,61 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,4$ Hz), 7,67-7,71 (m, 2H, H_{arom}), 7,73 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2,1$ Hz), 7,90 (s, 1H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 8,31 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 10,55 (s, 1H, NHamida), 12,77 (s, 1H, $NH_{lactama}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,52 (Me), 106,55, 112,11, 115,72, 117,24, 117,91, 120,03 (OCF₃), 120,23, 124,16, 126,85, 130,44, 130,62, 136,75, 140,66, 145,76, 148,26, 150,58, 154,25, 156,32, 159,24, 159,65, 164,08. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para C₂₂H₁₅F₃N₄O₄: 457,1124; encontrado: 457,1118.

Síntesis 149

10 3-*terc*-butil-N-(3-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi) fenil(benzamida (AA-005)



15 El método G1 se usó con 8-(3-aminofenoxi)-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-2(4H)-ona y cloruro de 3-*terc*-butil-benzoilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (77 mg, 97 %).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,33 (s, 9H, *terc*-Bu), 2,44 (s, 3H, Me), 6,62 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,98 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,44-7,50 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9$ Hz), 7,70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,2$ Hz), 7,74-7,77 (m, 2H, H_{arom}), 7,91 (s, 1H, H_{arom}), 8,30 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 10,37 (s, 1H, NHamida), 12,77 (s, 1H, $NH_{lactama}$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 20,52 (CH₃), 31,02 (*terc*-Bu), 34,57 (*terc*-Bu), 106,50, 112,06, 115,36, 117,20, 117,88, 124,36, 124,85, 128,11, 128,67, 130,34, 134,43, 141,07, 145,75, 150,58, 150,94, 154,19, 156,32, 159,20. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para C₂₅H₂₄N₄O₃: 429,1921; encontrado: 429,1921.

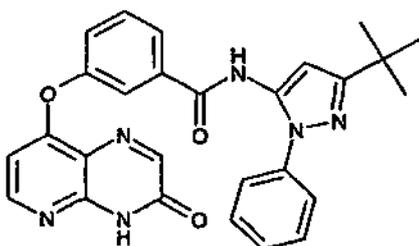
(VIII) Síntesis de amidas inversas

25

1. Amidas inversas a partir de intermedios habituales

Síntesis 150

30 N-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzamida (AA-001)



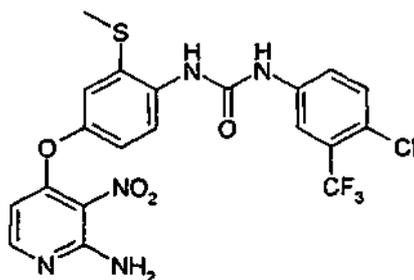
35 **Método H1:** A una solución enfriada (0 °C) de 3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (362 mg, 1,68 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió gota a gota una solución de AlMe₃ (solución 2 M en tolueno, 0,85 ml, 1,68 mmol). Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 30 minutos. Después se añadió 3-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)benzoato de metilo (100 mg, 0,336 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 19 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso al 5 % (3,0 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se resuspendió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc: 2/1 a 1/3) y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido ligeramente amarillo (29 mg, 18 %).

45 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,31 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,39 (s, 1H, H_{pyz}), 6,71 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,29 - 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,41 - 7,44 (m, 2H, H_{arom}), 7,47 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,50 - 7,52 (m, 2H, H_{arom}), 7,61 - 7,64 (m, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,7$ Hz), 8,17 (s, 1H, H_{arom}), 8,42 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 10,35 (s, 1H, NHamida), 12,94 (s, 1H, $NH_{lactama}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,03 (*terc*-Bu), 32,00 (*terc*-Bu), 100,70, 107,39, 118,62, 118,67, 122,92, 122,98, 123,45, 124,39, 126,75, 128,87, 130,68, 135,32, 138,88, 145,58, 151,30, 152,17, 154,50, 156,35, 159,73, 160,71, 164,71. HRMS (EI): m/z [M + H] calc. para C₂₇H₂₄N₆O₃: 481,1983; encontrado:

481,1983.

(IX) Síntesis de ureas a partir de intermedios de isocianatos y nitro-amino-piridina5 Síntesis 151

1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea



10

Usando el Método F2 con 4-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (150 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-3-trifluorometilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (247 mg, 93 %) en forma de un polvo de color naranja.

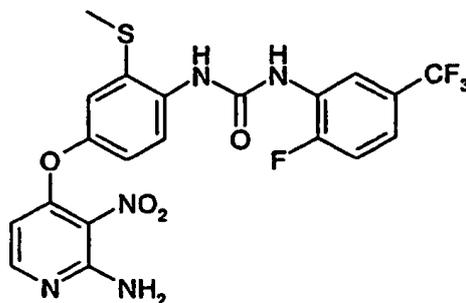
15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,47 (s, 3H, CH_3), 6,02 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 7,04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,16 (s, 2H, NH_2 , py), 7,21 (m, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,85 (m, 1H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,11 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 8,20 (s, 1H, NH_{urea1}), 9,75 (s, 1H, NH_{urea3}). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 100,4, 116,5, 118,0, 119,8, 121,6, 122,7, 123,8, 124,0, 126,5, 126,8, 131,7, 132,0, 133,9, 139,2, 149,3, 152,4, 153,1, 153,7, 158,9. CL-EM (m/z): 514 (M+H, 100), $T_r = 8,37$ min.

20

Síntesis 152

1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

25



Usando el Método F2 con 4-(4-amino-3-(metiltio)fenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (1,04 g, 3,57 mmol) y 2-fluoro-5-trifluorometilfenilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (664 mg, 37 %) en forma de un polvo de color amarillo.

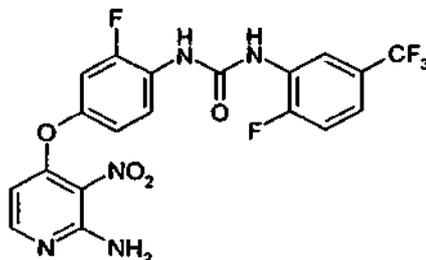
30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,48 (s, 3H, CH_3), 6,02 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 7,02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,39 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 1H, H_{arom}), 7,83 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,01 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,7$ Hz), 8,62 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,1$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 8,66 (s, 1H, H_{arom}), 9,69 (s, 1H, NH_{urea1}), 10,50 (s, 1H, NH_{urea3}). CL-EM (m/z): 498 (M+H, 100), $T_r = 5,54$ min.

35

Síntesis 153

1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



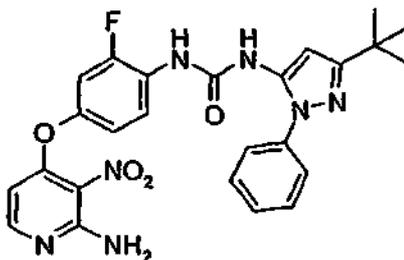
5

Usando el Método F2 con 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina y 2-fluoro-5-trifluorometilfenilsocianato, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento del 85 %).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,03 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,22 (s ancho, 2H), 7,33 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,9$ Hz), 8,60 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), CL-EM (m/z): 470 (M+H, 100).

Síntesis 154

- 15 1-(4-(2-Amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea



- 20 Usando el Método F3 con *terc*-butil-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol (15 ml, 4,05 mmol) y 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-3-nitropiridin-2-amina (893 mg, 3,38 mmol) se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (1,71 g) en forma de un sólido amarillo después de cromatografía en columna con 5 % a 50 % de EtOAc en CH_2Cl_2 .

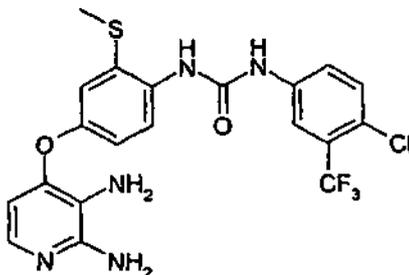
- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,03 (d, 1H, $J = 5,7$, H_{py}), 6,40 (s, 1H, H_{pyz}), 7,01 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (s ancho, 2H, NH_2), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,54 (m, 4H, H_{arom}), 8,01 (d, 1H, $J = 5,7$, H_{py}), 8,16 (m, 1H, H_{arom}), 8,84 (s, 1H, NH), 8,98 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30,1,32,0, 95,1, 100,6, 108,6 (d, $J_{\text{FC}} = 22,6$), 116,6, 124,4, 125,2 (d, $J_{\text{FC}} = 10,8$), 127,3, 129,3, 136,9, 138,4, 147,7 (d, $J_{\text{FC}} = 10,4$), 151,1, 152,1 (d, $J_{\text{FC}} = 246$), 153,2, 153,9, 158,8, 160,8, 170,3; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -124,7; CL-EM (m/z): 506,1 (M+H, 100), $T_r = 2,73$ min.

30

(X) Reducción del grupo nitro de los Intermedios acoplados (de acuerdo con el Esquema 9)

Síntesis 155

1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea



5

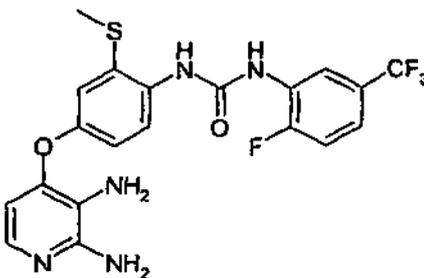
Método C4. Una suspensión de polvo de hierro (4 equivalentes, 78 mg, 1,4 mmol) y cloruro de amonio (5,8 equivalentes, 109 mg, 2 mmol) en etanol (400 μ l) y agua (438 μ l) se calentó a reflujo. El compuesto de 1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (180 mg, 0,35 mmol) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla en suspensión se filtró y se lavó con etanol. Una vez eliminado el disolvente, el polvo bruto se disolvió en EtOAc, se filtró para eliminar el precipitado y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 59 %) en forma de un aceite oscuro pegajoso.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,41 (s, 3H, CH_3), 5,61 (s, 2H, NH_2 , Py), 6,06 (d, 1 H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 7,01 (s, 1H, H_{arom}), 7,26 (d, 1 H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,58-7,69 (m, 4H, H_{arom}), 8,12 (s, 2H, NH_2 , Py), 8,27 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{urea}1}$), 10,02 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{urea}3}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,6, 103,8, 115,6, 116,3, 117,6, 119,9, 122,5, 122,6, 124,9, 131,7, 131,9, 132,4, 134,7, 139,5, 139,6, 144,1, 147,0, 149,9, 152,3, 152,8. CL-EM (m/z): 484 (M+H, 100), $T_r = 5,81$ min.

20

Síntesis 156

1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



25

Usando el Método C4 con 1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)urea (664 mg, 1,3 mmol), el compuesto del título (120 mg, 19 %) se obtuvo en forma de un polvo oscuro después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, a continuación EtOAc-MeOH: 95-5) (Fr 0,33, EtOAc-MeOH, 95: 5).

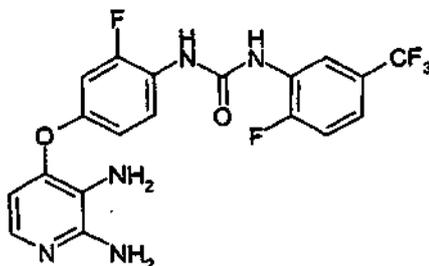
30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,43 (s, 3H, CH_3), 4,45 (s, 2H, NH_2 , Py), 5,57 (s, 2H, NH_2 , Py), 6,07 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,7$ Hz), 7,27 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,37 (m, 1H, H_{arom}), 7,49 (m, 1H, H_{arom}), 7,67 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,8$ Hz), 8,57 (s, 1 H, $\text{NH}_{\text{urea}1}$), 8,62 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 9,43 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{urea}3}$), RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,4, 103,8, 115,4, 115,9, 116,0, 116,6, 117,3, 119,0, 119,8, 124,9, 128,6, 128,7, 131,3, 131,9, 135,5, 146,8, 150,2, 152,4, 152,5, 154,3. CL-EM (m/z): 468 (M+H, 100), $T_r = 3,48$ min.

35

Síntesis 157

1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



5

Se usó el Método C2 con 1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (500 mg, 1,8 mmol), para dar el compuesto del título (450 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

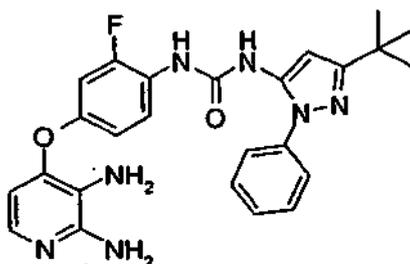
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 5,38 (sa, 2H), 6,05 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 6,75-6,86 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 4H), 8,07 (dd, 1H, $J = 18,0, 9,7$ Hz), 8,94 (s ancho, 1H), 9,15 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 440 (M+H, 100).

10

Síntesis 158

1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-fluoro-4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea

15



Se usó el Método C2 con 1-(4-(2-amino-3-nitropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (810 mg, 1,60 mmol), para dar el compuesto del título (750 mg, 99 %) en forma de un sólido de color rosa claro.

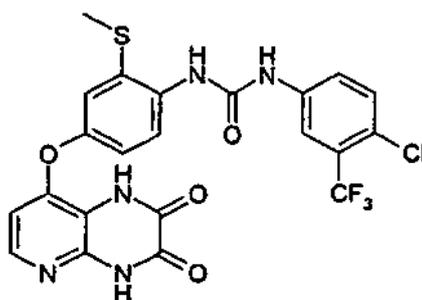
20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,28 (s, 9H, *tert*-Bu), 4,45 (s ancho, 2H, NH_2), 5,58 (s ancho, 2H, NH_2), 6,06 (d, 1H, $J = 5,6$, H_{pyz}), 6,38 (s, 1H, H_{pyz}), 6,78 (m, 1H, H_{arom}), 6,92 (m, 1H, H_{arom}), 7,26 (d, 1H, $J = 5,6$, H_{pyz}), 7,41 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 4H, H_{arom}), 7,98 (m, 1H, H_{arom}), 8,74 (s, 1H, NH), 8,82 (s ancho, 1H, NH); CL-EM (2,19 min): m/z = 476,2 (M+H, 100).

25

(XI) Ciclación de compuestos intermedios acopladosSíntesis 159

30 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenil)urea (AA-051)



35 El método D3 se usó con 1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)urea (65 mg, 0,1 mmol) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 12 %) en forma de un polvo de color blanco pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,46 (s, 3H, CH_3); 6,55 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,5$ Hz), 7,03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz),

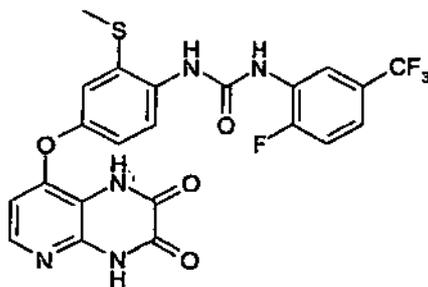
$J = 2,5$ Hz), 7,21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2,6$ Hz), 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,83 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 7,95 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,0$ Hz), 8,11 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (s, 1H, NH o CH), 9,81 (s, 1H, NH o CH), 11,89 (s, 1H, NH o CH), 12,38 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,7, 106,2, 112,2, 116,5, 117,7, 119,6, 122,2, 122,7, 122,8, 124,1, 129,6, 131,6, 131,9, 133,4, 139,2, 140,4, 143,1, 150,1, 150,4, 152,4, 15,5, 155,8. CL-EM (m/z): 538 (M+H, 100), $T_r = 9,48$ min.

5

Síntesis 160

1-(4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-052)

10



El método D3 se usó con 1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-(metiltio)fenil)-3-(2-fluoro-3-(trifluorometilo) fenil)urea (87 mg, 0,18 mmol) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 35 %) en forma de un polvo.

15

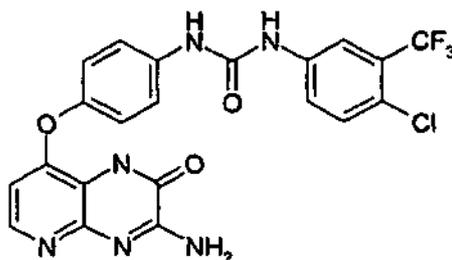
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 2,47 (s, 3H, CH_3), 6,56 (d, 1H, H_{py} , $J = 5,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1,7$ Hz), 7,39 (m, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8,7$ Hz), 7,95 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 5,6$ Hz, $J = 0,9$ Hz), 8,63 (d, 1H, H_{py} , $J = 6,7$ Hz), 8,67 (s, 1H, NH), 9,52 (s, 1H, NH), 11,90 (s, 1H, NH), 12,39 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 15,5, 106,2, 112,2, 115,9, 116,1, 116,7, 117,4, 119,2, 122,7, 124,6, 125,1, 128,6, 128,7, 131,9, 133,0, 140,4, 143,1, 150,3, 150,4, 152,4, 154,6, 155,8. CL-EM (m/z): 522 (M+H, 100), $T_r = 4,82$ min.

20

Síntesis 161

1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(terfluorometil)fenil)urea (AA-021)

25



El método D4 se usó con 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi) fenil)urea (50 mg, 0,12 mmol) para dar el título compuesto (10 mg, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

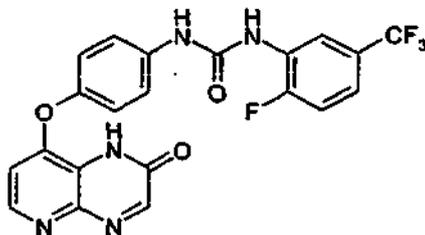
30

RMN de ^1H (CD_3OD) δ (ppm), J (Hz): 8,03 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 4H), 8,94 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 9,58 (m, 2H), 10,86 (s ancho, 1H), 11,84 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 491,0 (M+H, 100).

35

Síntesis 162

1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-043)



5

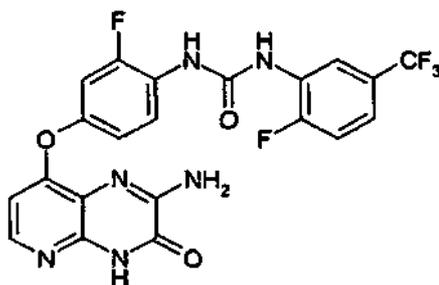
Se usó el Método D1 con 1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea, para dar el compuesto del título (rendimiento del 32 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,70 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 5,4$), 8,41 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,6$ Hz), 12,52 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 492 (M+H, 100).

Síntesis 163

15

1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-044)



20

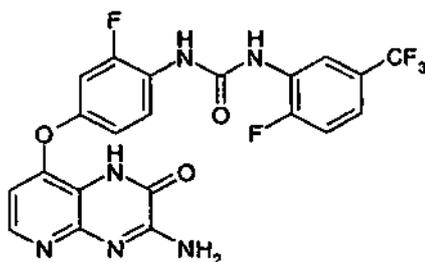
Se usó el método D4 con 1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea, para dar 40 mg (25 °C) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm), J (Hz): 66,57 (d, 1H, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 11,7, 2,8$ Hz), 7,48-7,52 (m, 2H), 8,10 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,15 (d, 1H, 8,4 Hz), 8,60 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 9,34 (s ancho, 1H), 9,5 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 493 (M+H, 100).

Síntesis 164

30

1-(4-(3-amino-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-022)



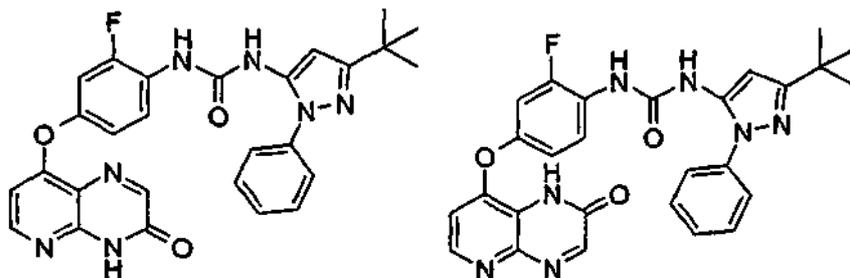
35 Se usó el método D4 con 1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea, para dar el compuesto del título (rendimiento del 38 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 66,56 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 9,2, 2,7$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 11,3, 2,6$ Hz), 7,47-7,52 (m, 2H), 8,10 (d, 1H, 5,4 Hz), 8,15 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H, $J = 7,3, 2,5$ Hz), 9,35 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 1H). CL-EM (m/z): 493 (M+H, 100).

5 Síntesis 165

1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea y
1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-019 y
AA-089)

10



Se usó el método D1 con 1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (730 mg, 1,54 mmol) para dar 1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido-
[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea como la primera fracción (412 mg, 52 %) y
1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea como la
segunda (300 mg, 38 %).

15

1-(3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea: RMN de ^1H
(DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,30 (s, 9H, *terc*-Bu), 6,41 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,92 (d, 1H, $J = 5,4$, H_{py}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,31
(m, 1H, H_{arom}), 7,44 (m, 1H, H_{arom}), 7,55 (m, 4H, H_{arom}), 8,18 (m, 1H, H_{arom}), 8,37 (d, 1H, $J = 5,4$, H_{py}), 8,43 (s, 1H, H_{arom}),
8,85 (s, 1H, NH), 9,01 (s ancho s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,2, 32,0, 95,1, 99,5, 108,6 (d,
 $J_{\text{FC}} = 22,5$), 116,5, 121,7, 124,4, 124,9 (d, $J_{\text{FC}} = 10,8$), 127,4, 129,3, 135,1, 136,9, 138,4, 139,5, 145,3 (ancho), 148,4
(d, $J_{\text{FC}} = 10,4$), 149,7, 151,4, 152,2 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160,8; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6) δ (ppm): -124,7; CL-EM (m/z): 514,1
(M+H, 100), $T_r = 2,54$ min; HRMS (3,10 min): m/z calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 514,19974; encontrado:
514,19856.

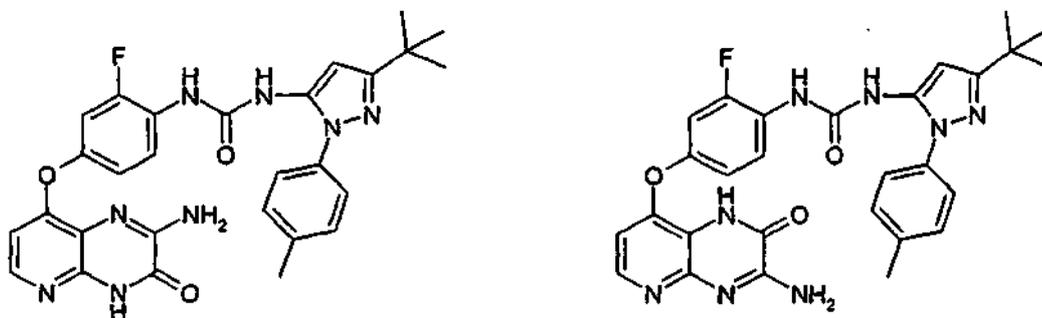
20

25

Síntesis 166

1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea
(AA-057) y 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea
(AA-085)

30



35

El método D4 se usó con 1-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (250 mg, 0,51 mmol) para dar después de la cromatografía 1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (AA-057) (25 mg, rendimiento del 9 %) y 1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-085) (15 mg, rendimiento del 6 %).

40

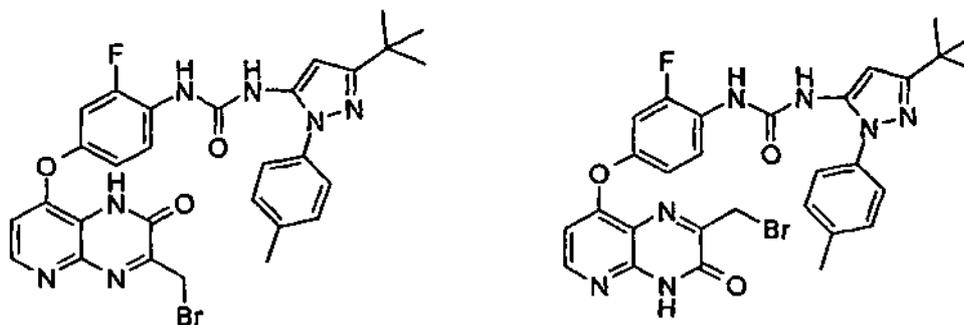
1-(4-(2-amino-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (AA-057) RMN de ^1H (CD_3OD) δ (ppm), J (Hz): 1,36 (s, 9H), 6,46 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 7,41 (Sistema AB, 4H), 8,05 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,11 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,79 (s

ancho, 1H), 9,00 (s ancho, 1H), 11,24 (s ancho, 1H), 12,26 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 544 (M+H, 100).

1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-085)
 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm), J (Hz): 1,31-1,28 (m, 9H), 3,33 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,05 (dd, 1H, *J* = 8,1,2,0 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 11,8, 2,0 Hz), 7,45 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,0, 3,3 Hz), 8,15 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 8,62 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 8,90 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,93 (s ancho, 1H). CL-EM: 544 (M+H, 100). HRMS: m/z calc. para C₂₇H₂₅FN₃O₃ (M+H, 100): 543,2263; encontrado: 543,2262.

Síntesis 167

1-(4-(3-(bromometil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-058) y 1-(4-(2-(bromometil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-059)



Método D8: A una solución de 1-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2,3-diaminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (300 g, 0,61 mol) en etanol seco (5 ml) se le añadió de una sola vez 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (390 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 días. El disolvente se evaporó y se sometió a cromatografía en un aparato Biotage para dar 24 mg (rendimiento 6%) de 1-(4-(3-(bromometil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea y 1-(4-(2-(bromometil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea.

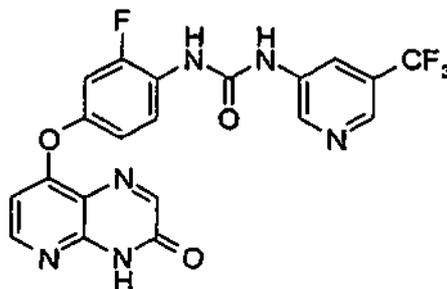
1-(4-(3-(bromometil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-058): RMN de ¹H (CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 1,34 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,05 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz), 7,13 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz), 7,37-7,35 (AB, 4H), 8,16 (t, 1H, *J* = 9,0), 8,34 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz); CL-EM (m/z): 622-620 (M+H, 100).

1-(4-(2-(bromometil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-*tert*-butil-1-*p*-tolil-1H-pirazol-5-il)urea (AA-059) RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm), J (Hz): 1,27 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,39 (s, 2H), 6,92-6,90 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,38-7,35 (4H, AB), 7,92(1H, d, *J* = 5,7 Hz), 8,09 (1H, dd, *J* = 4,7, 5,0 Hz), 8,74 (1H, s), 8,92(1H, s ancho); CL-EM (m/z): 622-620 (M+H, 100).

(XII) Síntesis de ureas a partir de carbamatos activados y amino intermedios

Síntesis 168

1-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (AA-069)



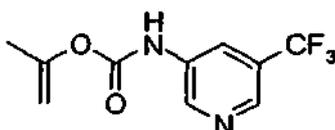
Método F5. Se pesaron 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (26 mg, 96 μmol) y prop-1-en-2-il-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato (45,8 mg, 186 μmol) en un RBF de 10 ml, se puso en una atmósfera de Ar y se añadió THF seco (3 ml). A esta mezcla se le añadió *N*-metil-pirrolidina (1 gota) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Los volátiles se evaporaron y la mezcla resultante se disolvió de nuevo en MeOH (3

ml) y se evaporó sobre gel de sílice, que se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con un gradiente de 0-20 % de MeOH en EtOAc. Rendimiento: 5 mg (11 %).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,66 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 7,08 (m, 1H, H_{arom}), 7,35 (m, 1H, H_{arom}), 8,13 (m, 1H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 8,46 (s, 1H, H_{arom}), 8,59 (s, 1H, H_{arom}), 8,77 (s, 1H, H_{arom}), 8,96 (s, 1H, NH), 9,67 (s, 1H, NH), 12,95 (s, 1H, NH); RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,6, -123,7; CL-EM (m/z): CL-EM: 461,1 (M+H, 100), $T_r = 2,44$ min; HRMS (7,17 min): m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 461,09798; encontrado: 461,09771.

10 Síntesis 169

5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de prop-1-en-2-ilo

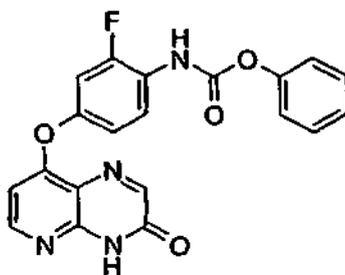


15 Se suspendió 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (883 mg, 5,45 mmol) en THF seco (20 ml) y se añadió *N*-metilpirrolidina (680 μl , 6,54 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla se enfrió hasta 0 $^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota cloroformiato de isopropenilo (715 μl , 6,54 mmol) durante 15 minutos. La suspensión se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadieron EtOAc (60 ml) y H_2O (10 ml) y se aisló la capa orgánica, se lavó con salmuera al 50 % (10 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, para dejar un aceite de color pardo, que solidificó al reposar (1,05 g). El sólido se suspendió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 (6 % \rightarrow 40 %), para dar un sólido de color blanco. Rendimiento: 600 mg (45 %).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,96 (s, 3H, CH_3), 4,78 (m, 1H, CH), 4,80 (m, 1H, CH), 8,27 (ancho, 1H, H_{arom}), 8,62 (ancho, 1H, H_{arom}), 8,86 (d, $J = 5,5$, 1H, H_{py}), 10,54 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 19,3, 102,1, 121,2, 123,5 (c, $J_{\text{FC}} = 272$), 125,1 (c, $J_{\text{FC}} = 31$), 135,8, 139,8 (c, $J_{\text{FC}} = 3,8$), 143,7, 151,3, 152,2; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -61,2; CL-EM (m/z): m/z 247,0 (M+H, 100); $T_r = 4,49$ min.

Síntesis 170

30 2-Fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de fenilo



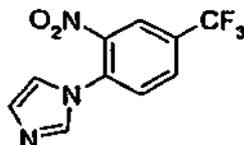
35 Se añadió piridina seca (125 μl , 1,55 mmol) a una suspensión de 8 (4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona (307 mg, 1,13 mmol) en THF seco (20 ml) en una atmósfera de Ar y la mezcla se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (170 μl , 1,35 mmol) durante 5 minutos y la mezcla de color pardo claro se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 5 minutos más, después de lo cual la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 150 minutos. La mezcla de color pardo se concentró a sequedad y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (60 ml) y H_2O (30 ml). La capa orgánica se aisló y se filtró (80 mg de producto impuro) y el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía en una columna Biotage 25 + M, eluyendo con 20 % \rightarrow 100 % de EtOAc en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 280 mg (81 %).

45 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,71 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 7,09 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (d, $J = 7,9$, 2H, H_{arom}), 7,26 (t, $J = 7,9$, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 (d, $J = 7,9$, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 1H, H_{arom}), 8,18 (s, 1H, H_{arom}), 8,39 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 10,06 (s, 1H, NH_{Boc}), 12,97 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 107,1, 108,6 (d, $J_{\text{FC}} = 22,9$), 116,1 (d, $J_{\text{FC}} = 3,3$), 118,6, 121,8, 122,9 (d, $J_{\text{FC}} = 12,0$), 125,5, 125,6 (ancho), 129,4, 145,6, 150,6, 151,3, 151,4 (ancho), 152,3, 152,4, 154,8 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 156,4, 160,0; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -119,2; CL-EM (m/z): 393,1 (M+H, 100), $T_r = 2,44$ min.

50

Síntesis 171

1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol



5

Una mezcla de imidazol (0,997 g, 14,65 mmol) y *tert*-BuOK (1,722 g, 15,35 mmol) se puso, en una atmósfera de Ar, en 100 ml y se disolvió en DMSO seco (15 ml) para dar una solución incolora. Después de 5 minutos, se añadió 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2,04 ml, 14,58 mmol) en 3 segundos, conduciendo inmediatamente a un oscurecimiento de la mezcla a un color negro. También se observó un aumento de la temperatura. La solución de color negro se agitó a TA durante 20 minutos. Se añadió agua enfriada con hielo (60 ml) y EtOAc (50 ml), la capa orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 30 ml), salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 3,66 g (97 %).

10

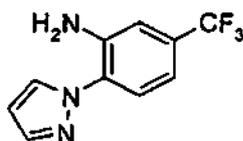
15

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 7,14 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (s, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, J = 8,4, 1H, H_{arom}), 7,99 (s, 1H, H_{arom}), 8,28 (d, J = 8,4, 1H, H_{arom}), 8,59 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 120,4, 122,7 (d, J_{FC} = 274), 122,9, 129,5 (d, J_{FC} = 34), 129,9, 130,0, 130,9, 133,4, 137,4, 144,5; RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆) δ (ppm): -60,8; CL-EM (m/z): 258,1 (M+H, 100), T_r = 1,37 min.

20

Síntesis 172

2-(1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



25

El método C3 se usó con 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (1,80 g, 7,00 mmol) en EtOH (40 ml) para dar 760 mg (48 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco después de la cristalización en hexano.

30

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 6,12 (s, 2H, NH₂), 6,56 (vt, J = 2,1, 1H, H_{arom}), 6,95 (dd, J = 8,3, ⁴J_{FH} = 1,7, 1H, H_{arom}), 7,24 (d, ⁴J_{FH} = 1,7, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, J = 8,3, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, J = 1,8, 1H, H_{arom}), 8,23 (d, J = 2,5, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 106,9, 112,1, 112,9, 124,1 (d, J_{FC} = 273), 124,2, 127,4, 128,3 (d, J_{FC} = 31,7), 130,6, 140,5, 142,1; RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆) δ (ppm): -60,8.

Síntesis 173

3-(2-Nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)piridina



40

Una solución de color pardo de 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (2,01 g, 9,61 mmol) y 3-hidroxipiridina (0,923 g, 9,71 mmol) en DMF seca (15 ml), en una atmósfera de Ar, se trató con carbonato de cesio (3,28 g, 10,07 mmol) de una vez y la mezcla de color pardo se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml), y se aisló la capa orgánica. La capa de agua se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (3 x 40 ml), salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 2,62 g (96 %).

45

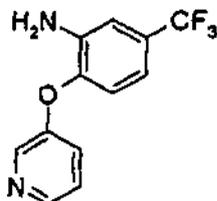
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 7,33 (d, J = 8,7, 1H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 7,71 (m, ¹H, H_{arom}), 8,04 (dd, J = 8,9, J_{FH} = 2,3, 1H, H_{arom}), 8,49 (d, J_{FH} = 2,2, 1H, H_{arom}), 8,52 (m, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, J = 2,9, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C

(DMSO-d₆), δδ (ppm), J (Hz): 120,7, 122,9 (d, $J_{FC} = 274$), 123,4, 124,3 (d, $J_{FC} = 33,9$), 125,0, 127,2, 131,7, 140,6, 141,6, 146,6, 151,3, 152,1; RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆), δ (ppm): -60,4; CL-EM (m/z): 285,0 (M+H, 100), T_r = 2,40 min.

Síntesis 174

5

2-(piridin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)anilina



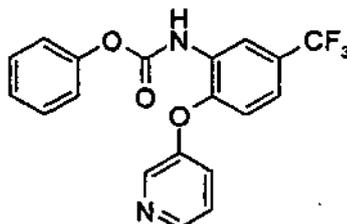
10 El método C3 se usó con 3-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)piridina (594 mg, 2,090 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 501 mg (94 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 5,55 (s, 2H, NH₂), 6,83 (d, $J = 8,2$, 1H, H_{arom}), 6,94 (d, $J = 8,2$, 1H, H_{arom}), 7,13 (s, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,39 (m, 1H, H_{arom}), 8,33 (m, 1H, H_{arom}), 8,37 (m, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 111,7, 112,5, 119,7, -124,3 (d, $J_{FC} = 274$), 124,4, 124,5, 125,8 (d, $J_{FC} = 33,9$), 140,2, 141,0, 144,0, 144,1, 153,0; RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆), δ (ppm): -60,3; CL-EM m/z 255,0 (M+H, 100), T_r = 2,26 min.

15

Síntesis 175

20

2-(piridin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de fenilo



25

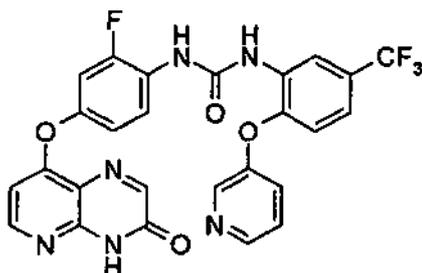
Una solución de color amarillo de 2-(piridin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)anilina (263 mg, 1,035 mmol) y piridina (108 μl, 1,341 mmol) en THF seco (8 ml) se trató gota a gota con clorocarbato de fenilo (156 μl, 1,242 mmol) durante 5 minutos a 0 °C. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos más y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La suspensión de color amarillo se filtró sobre algodón, se lavó con Et₂O y se diluyó con EtOAc. La solución de color amarillo se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y H₂O (30 ml), se secó y se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo. La purificación en columna dio un sólido de color castaño. Rendimiento: 300 mg (77 %).

30

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 6,90 (d, $J = 8,5$, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,30 (m, 2H, H_{arom}), 7,42 (m, 4H, H_{arom}), 7,76 (s ancho, 1H, H_{arom}), 8,55 (m, 1H, H_{arom}), 8,64 (s ancho, 1H, NH); CL-EM (m/z): 375,0 (M+H, 100), T_r = 2,62 min.

Síntesis 176

1-(2-Fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenil)-3-(2-(piridin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea (AA-093)



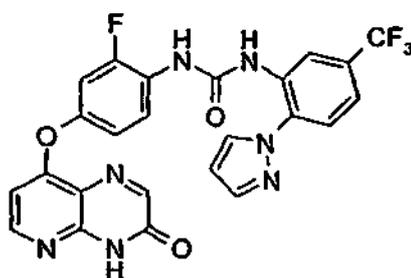
40

El método F2 se usó con 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (30,6 mg, 0,112 mmol) y una solución 60,6 mM de 2-(piridin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de fenilo (1,6 ml, 0,097 mmol). Después de 40 horas, la mezcla se evaporó sobre gel de sílice, se cargó en una columna Biotage 12 + M, que se eluyó con 40 % -100 % de EtOAc en DCM. Rendimiento: 4 mg (7 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,64 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 7,02 (d, $J = 8,5$, 1H, H_{arom}), 7,07 (m, 1H, H_{arom}), 7,32 (m, 2H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 7,65 (m, 1H, H_{arom}), 8,15 (s, 1H, H_{arom}), 8,26 (m, 1H, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{arom}), 8,50 (m, 1H, H_{arom}), 8,58 (d, $J = 2,8$, 1H, H_{arom}), 8,74 (d, $J = 2,8$, 1H, H_{arom}), 9,36 (s, 1H, NH), 9,39 (s, 1H, NH), 12,88 (s, 1H, NH); CL-EM (m/z): 553,1 (M+H, 100), $T_r = 2,63$ min; HRMS (3,22 min): m/z calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4$ (M+H, 100) $^+$: 553,12419; encontrado: 553,12312.

Síntesis 177

15 1-(2-1H-Pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilurea (AA-094)

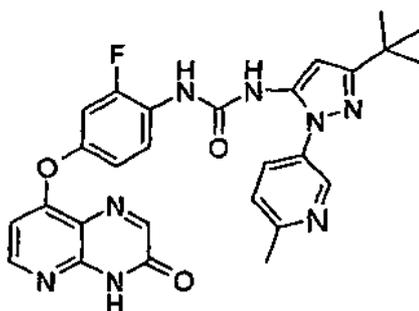


Método F4: Una mezcla de 2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de fenilo (36,3 mg, 0,093 mmol) y 2-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (21,1 mg, 0,093 mmol) se disolvió en DMSO seco (250 μl), la solución de color naranja resultante se agitó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 7 horas. La solución se diluyó con H_2O , se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó y se evaporó a sequedad. Después de un tratamiento en columna (DCM/EtOAc), el aceite resultante se trituroó con EtOAc y se recogió el sólido de color blanco resultante. Rendimiento: 11 mg (23 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 6,67 (m, 2H, H_{arom}), 7,07 (m, 1H, H_{arom}), 7,31 (m, 1H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,93 (s, 1H, H_{arom}), 8,04 (m, 1H, H_{arom}), 8,19 (s, 1H, H_{arom}), 8,35 (m, 1H, H_{arom}), 8,39 (m, 1H, H_{arom}), 8,59 (s, 1H, H_{arom}), 9,40 (s, 1H, H_{arom}), 9,52 (s, 1H, H_{arom}), 12,93 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{19}F (DMSO- d_6), δ (ppm): -60,3, -122,1; CL-EM (m/z): 526,1 (M+H, 100), $T_r = 2,54$ min; HRMS (3,10 min): m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 526,12453; encontrado: 526,12498;

Síntesis 178

1-(3-*tert*-butil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-084)

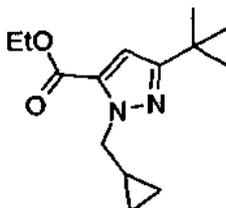


El método F4 se usó con 65 mg (0,17 mmol) de 2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-b]pirazin-8-iloxi)fenilcarbamato de fenilo y 45 mg (0,2 mmol) de 3-*tert*-butil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (Regan, J. et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008). Se obtuvo un rendimiento de 15 mg, 17 %, del compuesto del título.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ (ppm), J (Hz): 1,31-1,28 (m, 9H), 3,33 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,0$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 11,8, 2,0$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J = 8,0, 3,3$ Hz), 8,15 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,90 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,93 (s ancho, 1H), CL-EM (m/z): 529,12 (M+H, 100). HRMS: m/z calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}$ (M+H, 100): 529,2106; encontrado: 529,2095.

(XI) Formación de urea a través de reordenamiento de CurtiusSíntesis 179

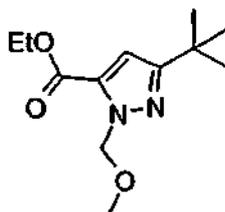
5 3-*tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



10 Método I: Una mezcla de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de 3-*tert*-butilo (993 mg, 5,06 mmol), carbonato de cesio (2,71 g, 8,32 mmol) en DMF seca (10 ml), en una atmósfera de Ar, se trató gota a gota durante 15 minutos con bromometilciclopropano (500 μ l, 5,16 mmol) a 0 $^{\circ}$ C. Después, la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con Et₂O. La fracción orgánica combinada se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un residuo, que fue posteriormente un eluyente de la columna: CH₂Cl₂ al 40 \rightarrow 100 % en hexano. Rendimiento: 1,10 g (87 %) de un aceite incoloro. Tiempo de reacción de cinco horas. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 0,32 (m, 2H, H_{ciclopropilo}), 0,44 (m, 2H, H_{ciclopropilo}), 1,25 (m, 10H, *tert*-Bu + ciclopropilo), 1,29 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 4,28 (m, 4H, NCH₂ + OCH₂), 6,71 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 3,2, 11,7, 14,0, 30,2, 31,6, 54,8, 60,6, 107,1, 131,4, 159,3, 159,4; CL-EM (m/z): 251,1 (M+H, 100), T_r = 2,92 min.

Síntesis 180

20 3-*tert*-Butil-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

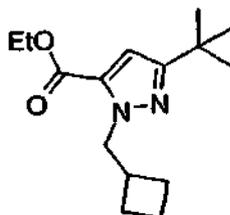


25 El Método I se usó con 3-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,078 mg, 5,49 mmol), carbonato de cesio (2,89 g, 8,87 mmol) y cloro(metoxi)metano (426 μ l, 5,60 mmol). 16 horas de tiempo de reacción. Eluyente de la columna: EtOAc al 0 \rightarrow 10 % en CH₂Cl₂. Rendimiento: 485 mg (37 %) de un aceite incoloro.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (s, 9H, *tert*-Bu), 1,30 (t, 3H, J = 7,1, CH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (c, 2H, J = 7,1, OCH₂CH₃), 5,64 (s, 2H, OCH₂N), 6,69 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm), J (Hz): 14,0, 30,0, 31,7, 56,0, 60,8, 80,0, 108,7, 132,7, 158,9, 160,5; CL-EM (m/z): 241,1 (M+H, 100), T_r = 2,67 min.

Síntesis 181

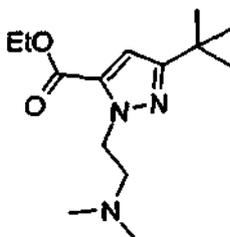
35 3-*tert*-Butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



40 Método I: Se usó con 3-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,085 mg, 5,53 mmol), carbonato de cesio (2,89 g, 8,87 mmol) y (bromometil)ciclobutano (634 μ l, 5,64 mmol). Tiempo de reacción de 16 horas. Eluyente de la columna: CH₂Cl₂ al 40 \rightarrow 100 % en hexano. Rendimiento: 0,98 g (67 %) de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,23 (s, 9H, *tert*-Bu), 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$, CH_3), 1,76 (m, 4H, CH_2), 1,89 (m, 2H, CH_2), 2,69 (sept, 1H, $J = 7,1$, CH), 4,27 (c, 2H, $J = 7,1$, OCH_2CH_3), 4,45 (d, 2H, $J = 7,1$, NCH_2), 6,69 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 14,0, 17,7, 24,9, 30,2, 31,6, 35,7, 54,9, 60,5, 106,9, 131,6, 159,3 (dos picos coincidentes); CL-EM (m/z): 265,1 (M+H, 100), $T_r = 3,06$ min.

5

Síntesis 1823-*tert*-butil-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

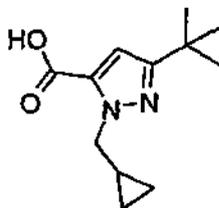
10

El método I se usó con 3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (124 mg, 0,632 mmol), carbonato de cesio (624 mg, 1,915 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (96,8 mg, 0,672 mmol). Tiempo de reacción 48 horas. Eluyente de la columna: EtOAc al 50 \rightarrow 100 % en CH_2Cl_2 , seguido de MeOH al 0 \rightarrow 10 % en EtOAc. Rendimiento: 103 mg (61 %) de un aceite incoloro.

15

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,25 (s, 9H, *tert*-Bu), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$, CH_3), 2,15 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,60 (t, 2H, $J = 6,9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4,29 (c, 2H, $J = 7,1$, OCH_2CH_3), 4,51 (t, 2H, $J = 6,9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6,70 (s, 1H, H_{arom}); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 14,1, 30,2, 31,6, 45,1, 48,8, 58,7, 60,6, 107,0, 132,1, 159,2, 159,6; CL-EM (m/z): 268,2 (M+H, 100), 1,89 min.

20

Síntesis 183Ácido 3-*tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

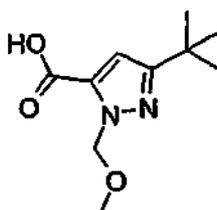
25

Método J: Se disolvió 3-*tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 4,39 mmol) en una mezcla 4:1:1 de THF/MeOH/ H_2O (total 25 ml M), se añadió hidróxido de litio monohidrato (200 mg, 4,7 mmol) y la mezcla incolora se agitó durante 16 horas a TA. A continuación, los volátiles se evaporaron, el sólido resultante se disolvió de nuevo en H_2O y el pH de la solución se ajustó a 1 con HCl acuoso al 10 %. La mezcla lechosa resultante se extrajo con EtOAc y la fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró a sequedad para dar un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 0,82 g (84 %).

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 0,32 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ciclopropilo}}$), 0,42 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ciclopropilo}}$), 1,24 (m, 10H, *tert*-Bu + $\text{H}_{\text{ciclopropilo}}$), 4,29 (d, 2H, $J = 7,0$, NCH_2), 6,66 (s, 1H, H_{arom}), 13,10 (s ancho, 1H, COOH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 3,2, 11,8, 30,2, 31,6, 54,6, 107,1, 132,3, 159,2, 160,8; CL-EM (m/z): 223,1 (M+H, 100), $T_r = 2,57$ min.

35

Síntesis 184Ácido 3-*tert*-butil-1-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

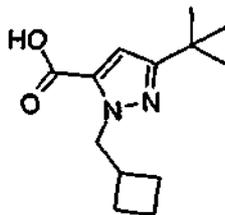
40

El método J se usó con 3-*tert*-butil-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (485 mg, 2,02 mmol) como material de partida. Rendimiento: 413 mg (96 %) de un sólido cristalino de color blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,25 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,21 (s, 3H, OCH $_3$), 5,64 (s, 2H, OCH $_2$ N), 6,79 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 13,30 (s ancho, 1H, COOH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30,1, 0,31, 0,6, 56,0, 79,7, 108,7, 133,8, 160,3, 160,4; CL-EM (m/z): 213,1 (M+H, 100), T_r = 2,31 min.

Síntesis 185

10 Ácido 3-*tert*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

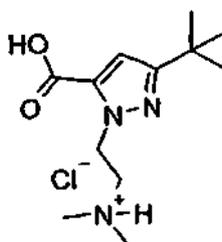


15 El método J se usó con 3-*tert*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,98 g, 3,71 mmol) como material de partida. Rendimiento: 842 mg (95 %) de un sólido blanco cristalino.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,23 (s, 9H, *tert*-Bu), 1,76 (m, 4H, CH $_2$), 1,89 (m, 2H, CH $_2$), 2,69 (sept, 1H, J = 7,1, CH), 4,27 (c, 2H, J = 7,1, OCH $_2$ CH $_3$), 4,45 (d, 2H, J = 7,1, NCH $_2$), 6,64 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 13,07 (s ancho, 1H, COOH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 17,7, 24,9, 30,2, 31,5, 35,8, 54,7, 106,9, 132,6, 159,1, 160,8 CL-EM (m/z): 237,1 (M+H, 100), T_r = 2,74 min.

Síntesis 186

25 Cloruro de 2-(3-*tert*-butil-5-carboxi-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetiletanaminio



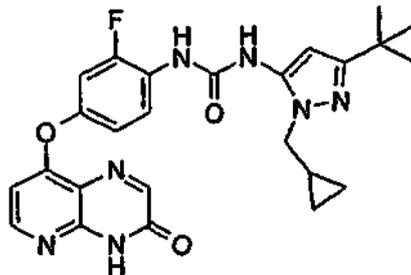
30 Se disolvió 3-*tert*-butil-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (98 mg, 0,367 mmol) en HCl acuoso 6 M (4 ml, 24,00 mmol) y la solución incolora se calentó hasta 80 °C durante 72 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío y el sólido blanco resultante se coevaporó con 10 ml de Et $_2$ O para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 100 mg (99 %).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,78 (d, 6H, J = 4,8, CH $_2$ CH $_2$ N $^+$ H(CH $_3$) $_2$), 3,50 (c, 2H, J = 5,3, CH $_2$ CH $_2$ NMe $_2$), 4,82 (t, 2H, J = 6,6, CH $_2$ CH $_2$ NMe $_2$), 6,78 (s, 1H, H $_{\text{arom}}$), 10,66 (s ancho, 1H, COOH); CL-EM (m/z): 240,2 (M+H, 100), T_r = 1,56 min.

Síntesis 187

1-(3-*tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-097)

5

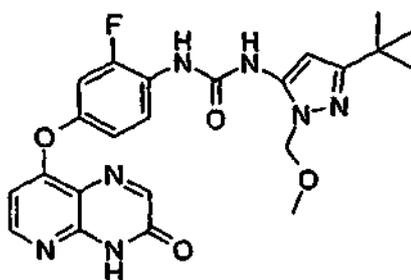


Método F5: Se introdujo ácido 3-*tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (51 mg, 0,229 mmol) en una atmósfera de Ar y después se añadió trietilamina seca (30 μ l, 0,23 mmol) y DMF seca (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió DPPA (1 equiv.) de una vez y la solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos más y después a TA durante 1 hora. A continuación, se añadió 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (31,9 mg, 0,117 mmol) de una vez y la solución se calentó a 100 °C durante 45 minutos. La solución de color amarillo resultante se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, ácido cítrico 0,1 M, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó y se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo. Se añadió Et₂O y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos y se dejó reposar. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con Et₂O para dar la urea deseada. Rendimiento: 35 mg (62 %) de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm), J (Hz): 0,35 (m, 2H, Hciclopropilo), 0,47 (m, 2H, Hciclopropilo), 1,24 (m, 10H, *tert*-Bu + Hciclopropilo), 3,84 (d, 2H, *J* = 6,7, NCH₂), 6,12 (s, 1H, H_{pirazol}), 6,66 (d, *J* = 5,6, 1 H, H_{py}), 7,07 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 8,20 (m, 2H, H_{arom}), 8,38 (d, *J* = 5,6, 1H, H_{py}), 8,80 (s ancho, 1H, NH), 8,85 (s ancho, 1H, NH), 12,93 (s ancho, 1H, NH); RMN de ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ (ppm): -125,0; CL-EM (m/z): 492,1 (M+H, 100), T_r = 2,54 min; HRMS (3,10 min): m/z calc. para C₂₅H₂₇FN₇O₃ (M+H, 100)⁺: 492,21539; encontrado: 492,21664.

25 Síntesis 188

1-(3-*tert*-butil-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-098)



30

El método F5 se empleó, usando ácido 3-*tert*-butil-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (49,5 mg, 0,233 mmol) y 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-pirido[2, 3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (31,9 mg, 0,117 mmol). Rendimiento: 45 mg (80 %) de un sólido de color blanco.

35

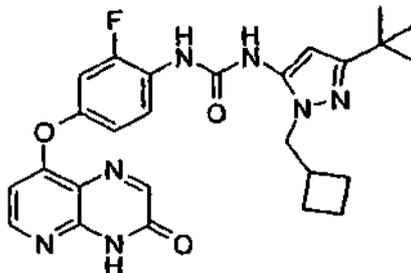
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm), J (Hz): 1,24 (s, 9H, *tert*-Bu), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 5,28 (s, 2H, OCH₂N), 6,26 (s, 1H, H_{arom}), 6,67 (d, *J* = 5,6, 1H, H_{py}), 7,07 (m, 1 H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 8,22 (m, 2H, H_{arom}), 8,38 (d, *J* = 5,6, 1 H, H_{py}), 9,01 (s ancho, 1H, NH), 9,11 (s ancho, 1H, NH), 12,93 (s ancho, 1H, NH); RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 30,1, 31,8, 55,7, 77,5, 93,1, 106,5, 108,5 (d, *J*_{FC} = 22,9), 116,5 (d, *J*_{FC} = 3,3), 118,4, 121,5, 124,9 (d, *J*_{FC} = 12,0), 137,6, 145,5, 148,5 (d, *J*_{FC} = 10,4), 150,9, 151,2, 152,2, 152,3 (d, *J*_{FC} = 245), 156,5, 159,9, 160,5; CL-EM (m/z): 482,1 (M+H, 100), T_r = 2,48 min; HRMS (3,05 min): m/z calc. para C₂₃H₂₄FN₇NaO₄ [M+Na]⁺: 504,17660; encontrado: 504,17641.

40

Síntesis 189

1-(3-*tert*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)urea (AA-099)

5



El método F5 se empleó usando ácido 3-*tert*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (78,5 mg, 0,332 mmol) y 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-pirido[2, 3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (41 mg, 0,151 mmol). Rendimiento: 50 mg (60 %) de un sólido de color blanco.

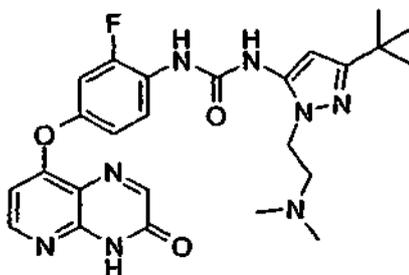
10

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,22 (s, 9H, *tert*-Bu), 1,82 (m, 4H, CH_2), 1,98 (m, 2H, CH_2), 2,72 (sept, 1H, $J = 7,1$, CH), 3,96 (d, 2H, $J = 7,1$, NCH_2), 6,11 (s, 1H, H_{arom}), 6,66 (d, $J = 5,6$, 1 H, H_{py}), 7,07 (m, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 8,21 (m, 2H, H_{arom}), 8,38 (d, $J = 5,6$, 1H, H_{py}), 8,79 (s ancho, 1H, NH), 8,83 (s ancho, 1H, NH), 12,93 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 16,4, 23,9, 43,5, 33,7, 50,5, 91,7 (d, $J_{\text{FC}} = 22,4$), 115,2, 117,0, 120,2, 123,7, 124,7 (d, $J_{\text{FC}} = 10,8$), 134,8, 144,2, 147,1, 142,5, 145,6, 148,8 (d, $J_{\text{FC}} = 10,5$), 150,9, 149,8, 150,0, 150,8 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 159,2; CL-EM (m/z): 507,1 (M+H, 100), $T_r = 2,65$ min; HRMS (3,24 min): m/z calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{NaO}_3$ [M+Na] $^+$: 528,21299; encontrado: 528,21311.

15

20 Síntesis 190

1-(3-*tert*-butil-1-(2-dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-(3-oxo-3,4-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-8-iloxi)fenil)-urea (AA-100)



25

El método F5 se empleó, usando ácido 3-*tert*-butil-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico clorhidrato (89 mg, 0,323 mmol) y 8-(4-amino-3-fluorofenoxi)-pirido[2, 3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona (41 mg, 0,151 mmol). Se usaron dos equivalentes de trietilamina y el lavado con ácido cítrico no se realizó. Rendimiento: 34 mg (41 %) de un sólido de color naranja.

30

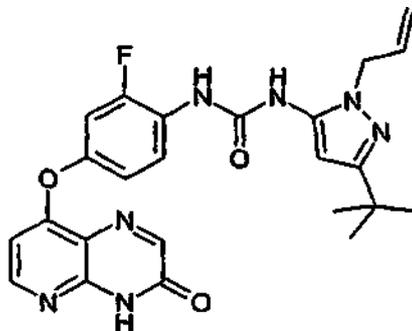
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 1,21 (s, 9H, *tert*-Bu), 2,24 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,68 (t, 2H, $J = 6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4,04 (t, 2H, $J = 6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6,10 (s, 1H, pyzH), 6,64 (d, $J = 5,6$, 1H, pyrH), 7,06 (m, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1 H, H_{arom}), 8,16 (m, 2H, H_{arom}), 8,37 (d, $J = 5,6$, 1H, pyrH), 8,89 (s ancho, 1H, NH), 9,05 (s ancho, 1H, NH), 12,92 (s ancho, 1H, NH); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): 30,3, 31,8, 45,0, 45,5, 57,8, 93,7, 106,5, 108,5 (d, $J_{\text{FC}} = 22,4$), 116,4, 118,4, 122,1, 124,9 (d, $J_{\text{FC}} = 10,7$), 136,6, 145,5, 148,7 (d, $J_{\text{FC}} = 10,3$), 151,2, 151,6, 152,2, 152,5 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 156,5, 159,0, 160,5; RMN de ^{19}F (DMSO- d_6) δ (ppm): -124,5; CL-EM (1,90 min): m/z 509,1 (M+H, 100); HRMS (3,24 min): m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 509,24194; encontrado: 509,24249.

35

40

Síntesis 191

5-[(4-amino-2-fluorofenil-oxi)carbonilamino-5-(1-N-alil-3-t-butil-imidazolil)]-piridin-[2,3]-3-pirazin-2-ona (AA- 095).



5

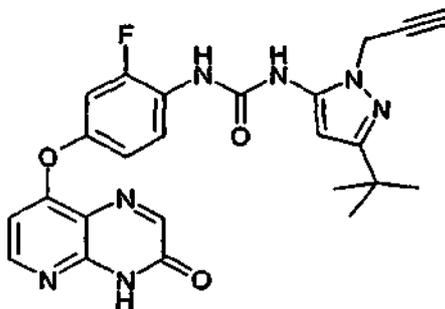
El método F2 se usó con 34 mg (0,13 mmol) de 5-(4-amino-2-fluoro-fenil-oxi)-piridin-[2,3]pirazin-2-ona, y se obtuvieron 0,26 mmol de 1-N-alil-3-t-butil-imidazolil-5-isocianato 38 mg (rendimiento, 42 %) del producto deseado.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): δ 4,59 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 4,90 (d, 1H, $J = 18,6$ Hz), 5,15 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz), 5,92-6,00 (m, 1H), 6,15 (s, 1H_{pyz}), 6,64 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 8,18 (s, 1H_{pirazina}), 8,20 (t, 1H, $J = 9,1$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,81 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, NH), 12,95 (s, 1H, NH), CL-EM (m/z): m/z: 478,1 (M+H, 100)+, $T_r = 2,51$ min; HRMS: (M+Na)+ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3\text{Na}$, 500,1817, encontrado: 500,1816.

15

Síntesis 192

5-[(4-amino-2-fluorofenil-oxi)carbonilamino-5-(1-N-propargil-3-t-butil-imidazolil)]-piridin-[2,3]-3-pirazin-2-ona (AA-095).



20

El método F2 se usó con 35 mg (0,13 mmol) de 5-(4-amino-2-fluoro-fenil-oxi)-piridin-[2,3]pirazin-2-ona, y se obtuvieron 0,2 mmol de 1-N-propargil-3-t-butil-imidazolil-5-isocianato 49 mg (rendimiento, 80 %) del producto deseado.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm), J (Hz): δ 4,82 (s, 2H), 6,15 (s, 1H_{pirazona}), 6,65 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 8,18 (s, 1H_{pirazina}), 8,20 (t, 1H, $J = 9,1$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,91 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, NH), 12,95 (s, 1H, NH). CL-EM (m/z): 476,1 (M+H, 100)+, $T_r = 2,41$ min; HRMS: (M+H, 100)+ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$ 476,1841, encontrado: 476,1844.

Métodos biológicos

30

Métodos biológicos - Ensayo de quinasas DELFIA

Se evaluaron los compuestos mediante un ensayo de quinasas llevado a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo.

35 Se prepararon los siguientes reactivos:

Tampón de quinasa DELFIA (DKB):

Reactivo	Concentración madre	Volumen por ml (μl)	Volumen por placa de 10 ml (μl)
MOPS 20 mM pH 7,2	0,2 M	100	1000
EGTA 0,5 M pH 8,0	0,5 M	10	100

ES 2 520 940 T3

MgCl ₂ 10 mM	1 M	10	100
β-mercaptoetanol al 0,1 %	-	1	10
β-glicerofosfato 25 mM	0,5 M	50	500
Agua	100 %	829	8290

MOPS = ácido 3-[N-morfolino]propanosulfónico (Sigma M3183).

EGTA = ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético (Sigma E3889).

5 *DKB1 (DKB con proteína B-RAF y MEK):*

Se combinan 4950 µl de DKB y 50 µl de solución madre de GST-MEK a 2,5 mg/ml (para proporcionar 1 mg de MEK por cada 40 µl). A continuación se añaden 22,5 µl de B-RAF para proporcionar ~0,2 µl de B-RAF por cada 40 µl.

10 *DKB2 (DKB con proteína MEK):*

Se combinan 4950 µl de DKB y 50 µl de solución madre de GST-MEK a 2,5 mg/ml (para proporcionar 1 mg de MEK por cada 40 µl). Se usan 500 µl de esta para la fusión (BO) y para el control de vector vacío (EV).

15 *ATP:*

Solución madre 100 mM, diluir a 500 µM para obtener concentración final de 100 µM en el ensayo.

Inhibidores (Compuestos de ensayo):

20

Solución madre 100 mM, diluir a 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, 0,0001 mM en DMSO en la placa del fármaco, dando como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 µM en el ensayo.

25 *Anticuerpo primario:*

Se diluye fosfo-MEK1/2 CST N° 9121S a 1:1000 en tampón de ensayo DELFIA (AB). Se preincuba el anticuerpo en el AB durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de su uso.

30 *Anticuerpo secundario:*

Se diluye Anti-conejo-Eur marcado secundario Perkin Elmer N° AD0105 a 1:1000 en tampón de ensayo DELFIA (AB). Se preincuba el anticuerpo en el AB durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de su uso. (Los anticuerpos primario y secundario se incubaron juntos).

35

Tween:

Tween 20 al 0,1 % en agua.

40 *Tampón de ensayo:*

Tampón de ensayo DELFIA Perkin Elmer N° 4002-0010.

Solución de potenciación:

45

Solución de potenciación DELFIA Perkin Elmer N° 4001-0010.

Placas de ensayo:

50 Placas de 96 pocillos recubiertas de glutatión Perbio N° 15340.

Procedimiento:

55

1. Se prebloquean los pocillos con leche al 5 % en TBS durante 1 hora.
2. Se lavan los pocillos 3 x con TBS 200 µl.
3. Se añaden a las placas 40 µl de DKB1 para todos los inhibidores (compuestos de ensayo), control de DMSO, y opcionalmente otros compuestos de control.

ES 2 520 940 T3

4. Se añaden a las placas 40 µl de DKB2 para los pocillos de BO y EV.
5. Se añaden los inhibidores (compuestos de ensayo) a 0,5 µl por pocillo de acuerdo con la disposición de placa descrita.
- 5 6. Se añaden 0,5 µl de DMSO a los pocillos de control de vehículo.
7. Se añaden 2 µl de B-RAF a los pocillos de BO y EV.
- 10 8. Se preincuba con los inhibidores (compuestos de ensayo) durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación.
9. Se añaden 10 µl de ATP madre 500 µM, en DKB, para dar una concentración del ensayo de 100 µM.
- 15 10. Se sellan las placas con TopSeal y se incuban a temperatura ambiente con agitación durante 45 minutos.
11. Se lavan las placas 3 x con 200 µl de Tween 20 al 0,1 %/agua para terminar la reacción.
- 20 12. Se añaden 50 µl por pocillo de mezcla de anticuerpo y se incuba durante 1 hora a temperatura con agitación.
13. Se lavan las placas 3 x con 200 µl de Tween 20 al 0,1 %/agua.
14. Se añaden 100 µl de solución de potenciación DELFIA por pocillo, se recubren con película, y se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación.
- 25 15. Se lee en Victor usando el protocolo de europio.

Los valores para el blanco (vector vacío) se restan de todos los valores. Los controles de DMSO se ajustan al 100 % de actividad y los puntos de ensayo (la respuesta) se calculan como un porcentaje del control de DMSO. Se representan los datos usando el software Graphpad Prism y se calcula una recta de regresión no lineal usando ecuación de respuesta a dosis sigmoideal de pendiente variable ($Y = \text{Fondo} + (\text{Superior} - \text{Fondo}) / (1 + 10^{\wedge}((\text{LogCE50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))$) donde X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta). La CI50 generada mediante este procedimiento es la concentración del fármaco que produce un valor de control de fluorescencia a medio camino entre la saturación, y las placas de efecto cero. Se llevan a cabo habitualmente tres ensayos independientes y se indica la CI50 media.

Métodos biológicos - Ensayo fosfo-ERK basado en células

Se evaluaron los compuestos mediante un ensayo basado en células que se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo.

Día 0:

Se añaden a las placas 16.000 células/pocillo en 99 µl de medio en una placa de 96 pocillos.

Día 1:

1. Se añade 1 µl de inhibidor a las células (total 1 µl de solución).
2. Se incuban las células con compuesto de ensayo durante 6 horas a 37 °C.
- 50 3. Se extrae por aspiración la solución de todos los pocillos.
4. Se fijan las células con 100 µl de formaldehído al 4 %/Triton X-100 PBS 0,25 % por pocillo.
5. Se incuba la placa durante 1 hora a 4 °C.
6. Se retira por aspiración la solución de fijación y se añaden 300 µl de TBS por pocillo.
- 55 7. Se deja reposar la placa durante la noche a 4 °C.

Día 2:

1. Se lava la placa 2x con 200 µl de PBS por pocillo.
2. Se bloquea con 100 µl de leche deshidratada al 5 % en TBS.
- 60 3. Se incuba la placa durante 20 minutos a 37 °C.
4. Se lava la placa 2x con Tween al 0,1 %/H₂O.
5. Se añaden 50 µl de anticuerpo primario pERK (Sigma M8159) 3 µg/ml, diluido en leche en polvo al 5 %/TBS, a cada pocillo.
6. Se incuba la placa durante 2 horas a 37 °C.
- 65 7. Se lava la placa 3x con Tween al 0,1 %/H₂O.
8. Se añaden 50 µl de anticuerpo secundario anti-ratón marcado con europio (Perkin Elmer) 0,45 µg/ml a cada

pocillo.

9. Se incuba la placa durante 1 hora a 37 °C.

10. Se lava la placa 3x con Tween al 0,1 %/H₂O.

11. Se añaden 100 µl de solución potenciadora (Perkin Elmer) a cada pocillo.

5 12. Se deja reposar la placa durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente antes de agitar con suavidad la placa.

13. Se le la fluorescencia de europio resuelta en tiempo en Victor2.

14. Se lava la placa 2x con Tween al 0,1 %/H₂O.

15. Se mide la concentración de proteína con BCA (Sigma) añadiendo 200 µl de solución por pocillo.

10 16. Se incuba la placa durante 30 minutos a 37 °C.

17. Se leen los niveles de absorbancia a 570 nm en un lector de placas.

Nótese que los conteos de europio se normalizan para niveles de proteína dividiendo las cuentas entre la absorbancia.

15 Los valores para el blanco (sin células) se restan de todos los valores. Los controles de DMSO se ajustan al 100 % de actividad y los puntos de ensayo (la respuesta) se calculan como un porcentaje del control de DMSO. Los datos se representan usando Graphpad ($Y = \text{Fondo} + (\text{Superior} - \text{Fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogCE50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$) donde X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta). La CI₅₀ generada mediante este procedimiento es la concentración del fármaco que produce un valor de control de fluorescencia a medio camino entre la saturación, y las
20 placas de efecto cero. Se llevan a cabo habitualmente tres ensayos independientes y se indica la CI₅₀ media.

Métodos biológicos - Ensayo de Proliferación de células SRB (SRB GI₅₀)

25 Los cultivos de células de melanoma WM266,4 se cultivan de manera rutinaria en DMEM/suero fetal bovino al 10 %, a 37 °C, en una atmósfera de CO₂ al 5 % saturada con agua. Los cultivos se mantienen en fase de crecimiento exponencial mediante subcultivo antes de que sean confluentes (intervalos de 3 a 5 días). Las suspensiones de células individuales se preparan recogiendo un frasco de cultivo tisular de 80 cm² con 5 ml de tripsina EDTA comercial. Tras 5 minutos, las células desprendidas se mezclan con 5 ml de medio de cultivo completamente complementado y se sedimentan por centrifugación (1000 rpm durante 7 minutos). Después de aspirar el sobrenadante, los sedimentos
30 celulares se resuspenden en 10 ml de medio nuevo y las células se desagregan por completo pasando el volumen completo 5 veces a través de una aguja de calibre 19. La concentración de las células se determina usando un hemocitómetro (dilución 1/10). Se prepara un volumen adecuado para proporcionar un exceso de al menos 2 veces para el número de ensayos que se están efectuando, normalmente 100-200 ml, diluyendo la suspensión de células a 10.000/ml, y dispensándose 100 µl/pocillo en placas de 96 pocillos usando una bomba peristáltica programable de 8
35 canales, proporcionando 1.000 células/pocillo, dejando la columna 12 en blanco. Las placas se devuelven al incubador durante 24 horas para permitir que las células vuelvan a adherirse.

40 Los compuestos que se están ensayando se preparan a 20 mM en dimetilsulfóxido. Se diluyen alícuotas (200 µl) en 20 ml de medio de cultivo dando 200 µM, y se efectúan 10 diluciones en serie de 3x transfiriendo 5 ml a 10 ml. Se añaden alícuotas (100 µl) de cada dilución a los pocillos, usando un pipeteador de 8 canales, por lo tanto efectuando una dilución adicional 2x, y proporcionando dosis en el intervalo de 100 µM a 0.005 µM. La columna 11 recibe únicamente medio de cultivo solo. Cada compuesto se ensaya por cuadruplicado, siendo cara replicado la media de cuatro pocillos, y dos placas por compuesto.

45 Después de un crecimiento adicional de 6 días, se vacían las placas, y las células se fijan en ácido tricloroacético al 10 % durante 10 minutos sobre hielo. Después de un aclarado completo en agua corriente, se secan las placas, y se tiñen añadiendo 50 µl de una solución de sulforrodamina-B al 0,1 % en ácido acético al 1 %, durante 10 minutos a temperatura ambiente. La tinción se retira y las placas se enjuagan por completo bajo un chorro de ácido acético al 1 %, retirando de este modo la tinción no unida, y se secan. La tinción unida se pone en solución mediante la adición
50 de 150 µl de tampón Tris pH 8, seguido de 10 minutos en un agitador de placas (aproximadamente 500 rpm). Se determina la absorbancia a 540 nm en cada pocillo (siendo proporcional al número de células presentes) usando un lector de placas.

55 Después de promediar los resultados en las columnas A-D y E-H, el valor de blanco (fila 12) se resta, y los resultados se expresan como porcentaje del valor sin tratar (fila 11). Los 10 valores derivados de este modo (en cuadruplicado) se representan contra el logaritmo de la concentración de fármaco, y se analiza mediante regresión no lineal a una ecuación logística de cuatro parámetros, estableciendo limitaciones si se sugiere por la inspección. La GI₅₀ generada mediante este procedimiento es la concentración del fármaco que produce un valor de control A₅₄₀ a medio camino entre la saturación, y las placas de efecto cero.

Resultados biológicos

65 Se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo de quinasa DELFIA" descrito anteriormente: de AA-001 a AA-056.

Los siguientes tienen un CI₅₀ BRAF de menos de 1,0 µM:

ES 2 520 940 T3

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010,
AA-011, AA-012, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020,
AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030,
AA-031, AA-032, AA-034, AA-037, AA-038, AA-039, AA-042, AA-044, AA-045, AA-046,
AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-055, AA-056.

Adicionalmente, se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo de quinasa DELFIA" descrito anteriormente:
de AA-001 a AA-098.

Los siguientes tienen un CI50 BRAF de menos de 0,1 μ M:

AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011,
AA-014, AA-015, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-023, AA-024, AA-025,
AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-032, AA-044, AA-045, AA-047, AA-048, AA-050,
AA-051, AA-052, AA-054, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-067,
AA-069, AA-072, AA-074, AA-075, AA-079, AA-080, AA-086, AA-087, AA-088, AA-093,
AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098.

Los siguientes compuestos tienen un CI50 BRAF de al menos 0,1 μ M y de menos de 1,0 μ M:

AA-001, AA-012, AA-013, AA-016, AA-022, AA-030, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035,
AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-046, AA-049, AA-053,
AA-055, AA-056, AA-057, AA-058, AA-059, AA-066, AA-068, AA-071, AA-076, AA-077,
AA-078, AA-081, AA-082, AA-083, AA-084, AA-085, AA-089, AA-090, AA-091, AA-092.

Un compuesto, compuesto AA-016, tiene un CI50 BRAF de 0,252 μ M.

Se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo fosfo-ERK basado en células" descrito anteriormente: de
AA-001 a AA-056.

Los siguientes tienen un CI50 pERK de menos de 10 μ M:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010,
AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021,
AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-031, AA-033,
AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044,
AA-045, AA-046, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054.

Adicionalmente, se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo fosfo-ERK basado en células" descrito
anteriormente: de AA-001 a AA-099.

Los siguientes tienen un CI50 pERK de menos de 1,0 μ M:

AA-003, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017,
AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034,
AA-035, AA-036, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-057, AA-059, AA-060,
AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-072, AA-073,
AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087,
AA-088, AA-089, AA-090, AA-091, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-099.

Los siguientes compuestos tienen un CI50 pERK de al menos 1,0 μ M y de menos de 10 μ M:

AA-001, AA-002, AA-004, AA-005, AA-007, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-027,
AA-029, AA-037, AA-038, AA-039, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-054,
AA-058, AA-069, AA-070, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-098.

Un compuesto, compuesto AA-016, tiene un CI50 pERK de 0,096 μ M.

Se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo de proliferación de células SRB" descrito anteriormente: de
AA-001 a AA-036 y de AA-038 a AA-056.

Los siguientes tienen un GI50 SRB de menos de 10 μ M:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011,
AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022,
AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032,

AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-056.

- 5 Adicionalmente, se ensayaron los siguientes compuestos en el "Ensayo de proliferación de células SRB" descrito anteriormente: de AA-001 a AA-036 y de AA-038 a AA-099.

Los siguientes tienen un GI50 SRB de menos de 1,0 μ M:

- 10 AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-027, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-038, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-056, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091.

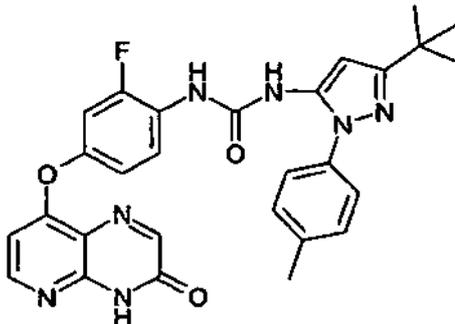
Los siguientes compuestos tienen un GI50 SRB de al menos 1,0 μ M y de menos de 10 μ M:

- 20 AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-007, AA-012, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-025, AA-026, AA-029, AA-030, AA-032, AA-036, AA-039, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-054, AA-055, AA-058, AA-068, AA-069, AA-070, AA-072, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098, AA-099.

- 25 Un compuesto, compuesto AA-016, tiene un GI50 SRB de 0,062 μ M.

Estudio *in vivo* 1

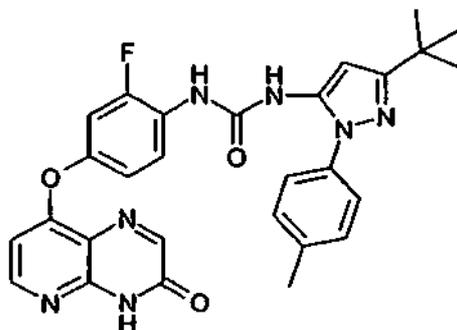
AA-018 no establecido 5 mg/kg/día intraperitonealmente



- 30 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1nu atímicos hembra. Al día siguiente comenzó el tratamiento con el compuesto de ensayo. Se inyectó una suspensión de compuesto de ensayo en DMSO:suero salino para inyección a 1:19 (v:v) intraperitonealmente a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Estudio *in vivo* 2

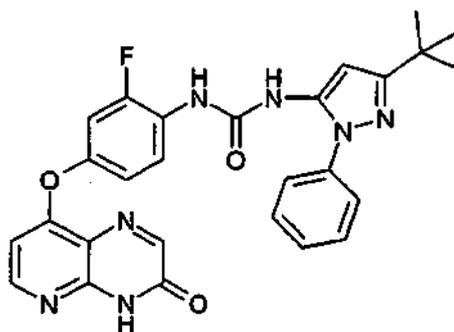
- 40 AA-018 no establecido 10 mg/kg/día intraperitonealmente



5 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Al día siguiente comenzó el tratamiento con el compuesto de ensayo. Se inyectó una suspensión en DMSO:suero salino para inyección a 1:19 (v:v) intraperitonealmente a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 18 dosis. Los animales se observaron a continuación después de terminar el tratamiento. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Estudio *in vivo* 3

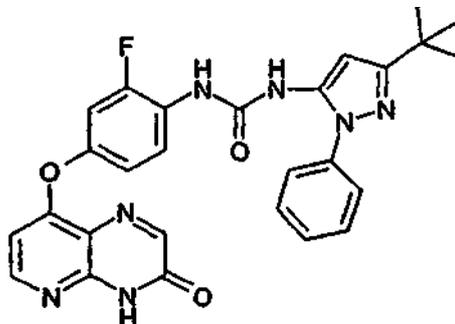
10 AA-019 no establecido 5 mg/kg/día intraperitonealmente



15 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Al día siguiente comenzó el tratamiento con el compuesto de ensayo. Se inyectó una suspensión en DMSO:suero salino para inyección a 1:19 (v:v) intraperitonealmente a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Estudio *in vivo* 4

20 AA-019 no establecido 10 mg/kg/día intraperitonealmente

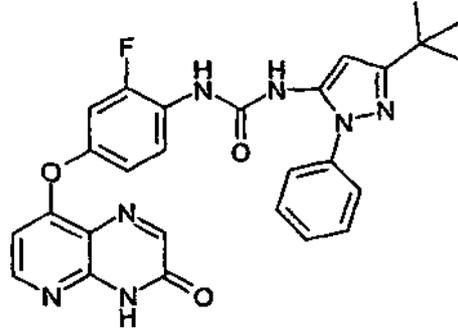


25 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Al día siguiente comenzó el tratamiento con el compuesto de ensayo. Se inyectó una suspensión en DMSO:suero salino para inyección a 1:19 (v:v) intraperitonealmente a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 18 dosis. Los animales se observaron a continuación después de terminar el tratamiento. Los resultados se muestran en la Figura 4.

30

Estudio *in vivo* 5

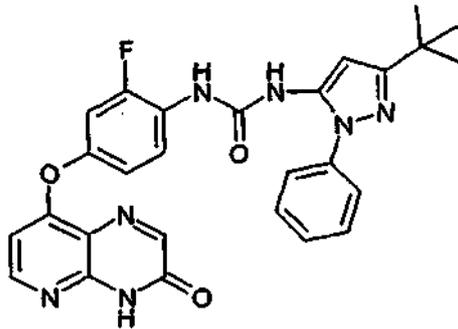
AA-019 no establecido 15 mg/kg/día por vía oral



5 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1nu atímicos hembra. Al día siguiente comenzó el tratamiento con el compuesto de ensayo. Se administró una suspensión en DMSO:agua a 1:19 (v:v) mediante sonda a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Estudio *in vivo* 6

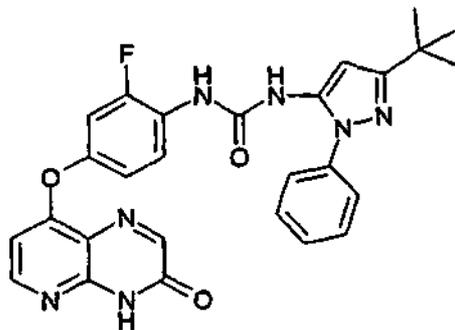
AA-019 establecido 10/5 mg/kg/día intraperitonealmente



15 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1nu atímicos hembra. Se asignaron grupos de 8 del intervalo medio de tamaños de tumor a tratamientos por asignación estratificada en el volumen del tumor. El tratamiento con compuesto de ensayo a 10 mg/kg comenzó en el día 12 después de administrar las células. Se inyectó una suspensión en DMSO:suero salino para inyección a 1:19 (v:v) intraperitonealmente a 10 ml/kg de peso corporal. Después de 10 dosis, la dosificación se redujo a 5 mg/kg/día. El tratamiento fue diario hasta un total de 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 6.

Estudio *in vivo* 7

AA-019 establecido 15 mg/kg/día por vía oral

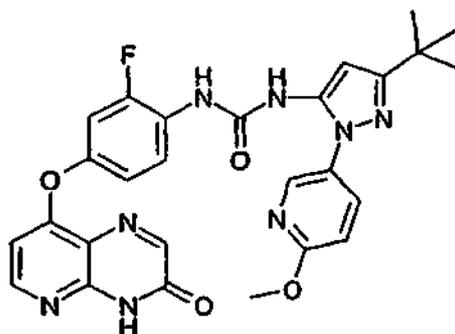


30

Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Se asignaron grupos de 8 del intervalo medio de tamaños de tumor a tratamientos por asignación estratificada en el volumen del tumor. El tratamiento con compuesto de ensayo comenzó en el día 12 después de administrar las células. Se administró una suspensión en DMSO:agua a 1:19 (v:v) mediante sonda a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 7.

Estudio *in vivo* 8

10 AA-062 establecido 50 mg/kg/día por vía oral

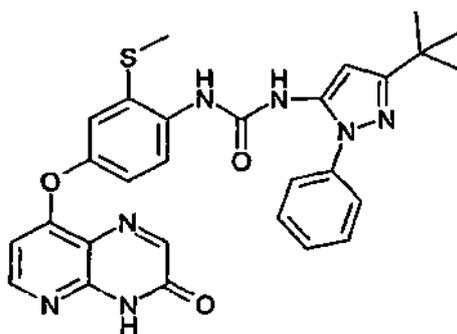


15 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Se asignaron grupos de 8 del intervalo medio de tamaños de tumor a tratamientos por asignación estratificada en el volumen del tumor. El tratamiento con compuesto de ensayo comenzó en el día 13 después de administrar las células. Se administró una suspensión en DMSO:agua a 1:19 (v:v) mediante sonda a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 8.

20

Estudio *in vivo* 9

AA-067 establecido 10 mg/kg/día por vía oral

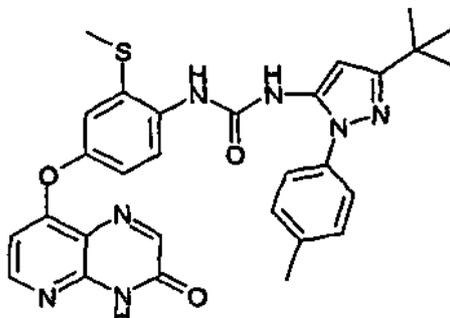


25

30 Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1 nu atímicos hembra. Se asignaron grupos de 8 del intervalo medio de tamaños de tumor a tratamientos por asignación estratificada en el volumen del tumor. El tratamiento con compuesto de ensayo comenzó en el día 14 después de administrar las células. Se administró una suspensión en DMSO:agua a 1:19 (v:v) mediante sonda a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continuó a diario durante 24 dosis. Los resultados se muestran en la Figura 9.

Estudio *in vivo* 10

AA-017 establecido 20 mg/kg/día por vía oral



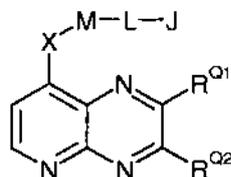
5

Se inocularon 10^7 células de melanoma humano A375M por vía subcutánea en 0,2 ml de suspensión en el flanco derecho de ratones Crl:CD1-Foxn1nu atímicos hembra. Se asignaron grupos de 8 del intervalo medio de tamaños de tumor a tratamientos por asignación estratificada en el volumen del tumor. El tratamiento con compuesto de ensayo comenzó en el día 14 después de administrar las células. Se administró una suspensión en DMSO:agua a 1:19 (v:v) mediante sonda a 10 ml/kg de peso corporal. El tratamiento se continúa a diario hasta 24 dosis (se proporcionan datos para los primeros 16 días). Los resultados se muestran en la Figura 10.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5 en la que:

-R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB};

en donde:

10 cada -R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OR¹¹, NH₂, -NHR¹¹ y -NR¹¹₂, en el que cada -R¹¹ es independientemente alquilo C₁₋₃ alifático saturado;

15 cada -R^{1X} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br e -I; y

-NR^{RA}R^{RB} es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^{Q2} es independientemente -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OH, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD;

en donde:

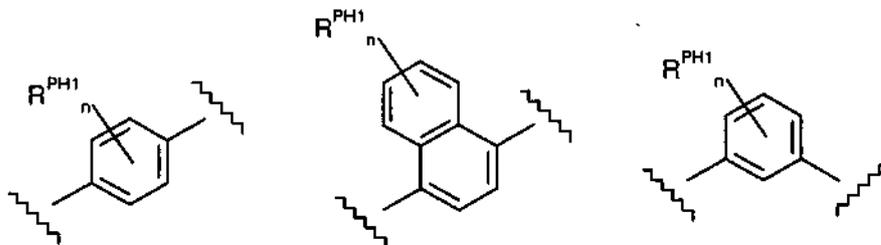
20 cada -R² es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, OR²², -NH₂, -NHR²² y -NR²²₂, en donde cada -R²² es independientemente alquilo C₁₋₃ alifático saturado;

25 cada -R^{2X} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br e -I; y

-NR^{RC}RRD es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-X- es independientemente -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

-M- se selecciona independientemente entre:



30 en donde:

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

35 cada R^{PH1} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -R^{3Y}, -CF₃, -OH, -OR³, -OCF₃, -NH₂, -NHR³, -NR³₂, -CN, -SH o -SR³; en donde cada -R³ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado y cada -R^{3Y} es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático o alquino C₂₋₆ alifático;

J-L- se selecciona independientemente entre:

J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-;

J-NR^{N1}-C(=Y)-, y

40 J-C(=Y)-NR^{N1}-;

en donde:

cada -R^{N1} es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

45 cada =Y es independientemente =O o =S; y

-J es independientemente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

50 -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
-R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar, -L⁴-Ar,
-OH, -OR⁴, -L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,

-OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAr, -O-L⁴-Ar,
 -SH, -SR⁴, -CN, -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 5 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS} y -NR⁴-L⁴-R^N;
 en donde:

- 10 cada -R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{4S} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
 -OH, -OR^{4SS}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{4SS}, -NH₂, -NHR^{4SS}, -N(R^{4SS})₂, -R^N, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{4SS}, -C(=O)N(R^{4SS})₂ y
 -C(=O)R^N;
 cada -R^{4A} es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático;
 15 cada -R^{4B} es independientemente alquino C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{4C} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre -F, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ y -OCF₃,
 cada -L⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -Ar es fenilo o heteroarilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl,
 20 -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ y -S(=O)₂R⁵;
 cada -R^{4SS} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^N es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y
 cada -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- R^{Q1} es independientemente -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, piperazino o
 N-metil-piperazino; y
 30 - R^{Q2} es independientemente -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, morfolino, piperazino o
 N-metil-piperazino.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 35 o:
 - R^{Q1} es independientemente -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB}; y
 - R^{Q2} es independientemente -R², -R^{2X}, -Cl, -OH, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD;
 o
 40 - R^{Q1} es independientemente -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ o -NR^{RA}R^{RB}; y
 - R^{Q2} es independientemente -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OH, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² o -NR^{RC}RRD.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 45 o:
 -R^{Q1} es -OH, y
 -R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino;
 50 o
 -R^{Q1} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino; y
 -R^{Q2} es -OH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- o:
 60 -R^{Q1} es -Me o -NH₂, y
 -R^{Q2} es -OH;
 o
 65 -R^{Q1} es -OH, y
 -R^{Q2} es -Me o -NH₂.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

5 -R^{Q1} es -OH, y
 -R^{Q2} es -H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

10 -R^{Q1} es -H, y
 -R^{Q2} es -OH.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

15 -R^{Q1} es -OH, y
 -R^{Q2} es -OH.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

o:

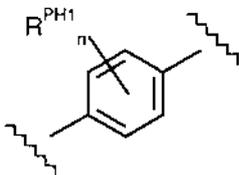
20 -R^{Q1} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino; y
 -R^{Q2} es independientemente -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino;

o

25 -R^{Q1} es independientemente -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino; y
 -R^{Q2} es independientemente -H, -Me, -NH₂, -NHMe, morfolino, piperazino o N-metil-piperazino.

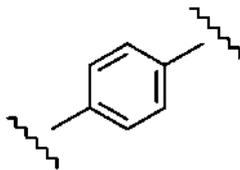
30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que -X- es independientemente -O-.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

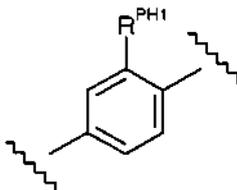


35 y cada R^{PH1} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -OH, -OR³, -SH o -SR³; en donde cada -R³ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

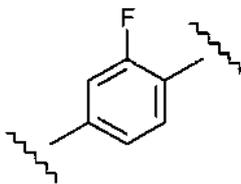


40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

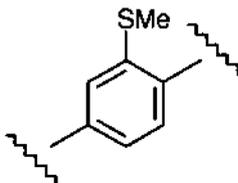


45 y R^{PH1} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -OH, -OR³, -SH o -SR³; en donde cada -R³ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

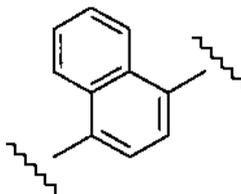


15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

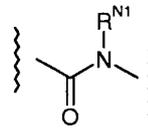
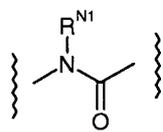
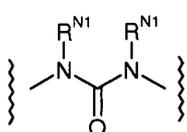


5

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -M- es independientemente:

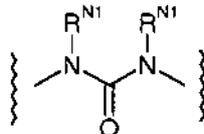


10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que -L- se selecciona independientemente entre:



15 en las que cada -R^{N1} es independientemente -H.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que -L- es independientemente:



en la que cada -R^{N1} es independientemente -H.

20

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente pirazolilo y está opcionalmente sustituido.

25

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente 1H-pirazol-5-ilo y está opcionalmente sustituido.

30 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente piridilo y está opcionalmente sustituido.

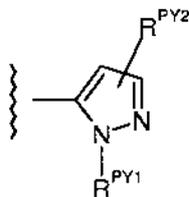
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente piridil-3-ilo y está opcionalmente sustituido.

35

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que -J está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ y -Ph, en donde cada -R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y cada -Ph indica fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ y -OCF₃, en donde cada -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

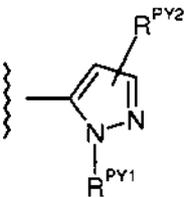
- 5 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente:



en la que:

- 10 - R^{PY1} es independientemente fenilo o piridilo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ and -OCF₃; y
- R^{PY2} es independientemente -R⁴.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente:



15 en la que:

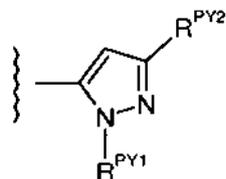
- 20 - R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ y -OCF₃; y
- R^{PY2} es independientemente -R⁴.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que -R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH y -OR⁵, en donde -R⁵ es -Me.

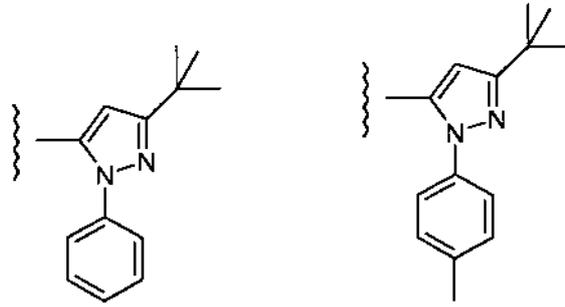
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que -R^{PY1} es independientemente fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -R⁵, en el que -R⁵ es -Me.

- 30 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en el que -R^{PY2} es independientemente -tBu.

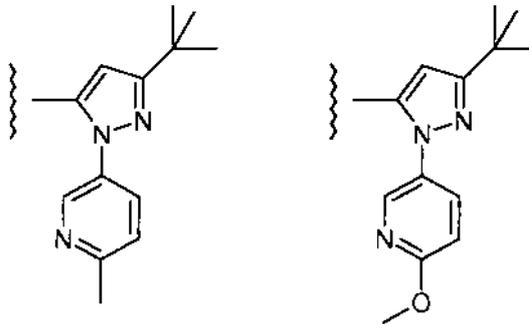
30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que -J es independientemente:



- 35 31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J se selecciona independientemente entre:

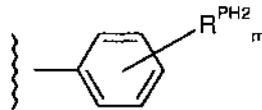


32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J se selecciona independientemente entre:



5

33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -J es independientemente:



en la que:

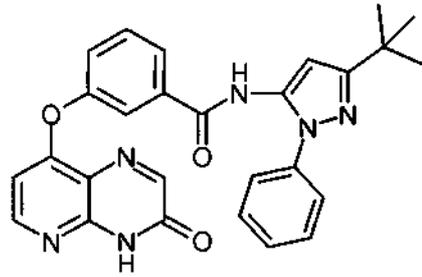
10

m es independientemente 0, 1 o 2;
 cada $-R^{PH_2}$ es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, $-R^4$, -OH, $-OR^4$, $-CF_3$ o $-OCF_3$, en donde
 cada $-R^4$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

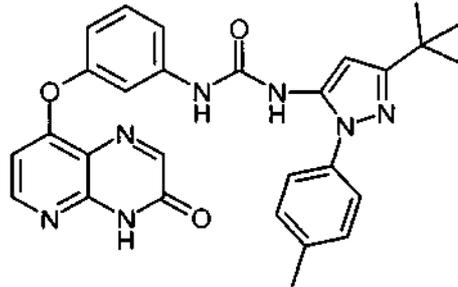
15

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en el que cada $-R^{PH_2}$, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -tBu, $-CF_3$ o $-OCF_3$.

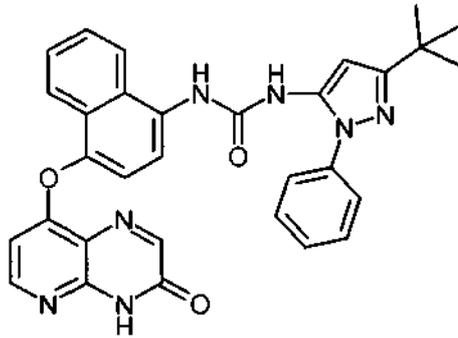
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



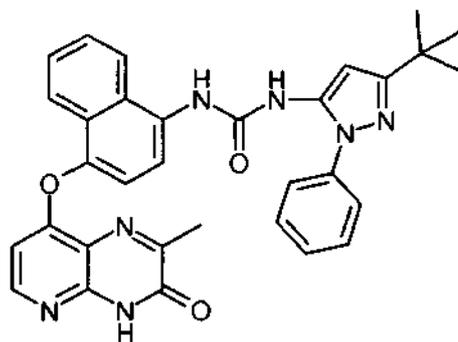
(AA-001),



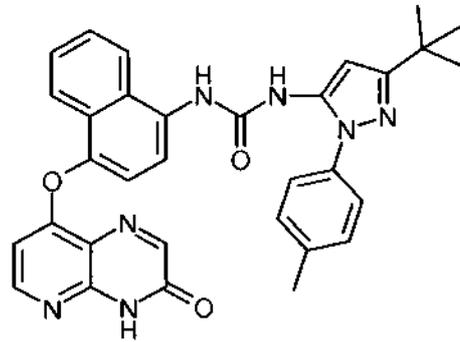
(AA-006),



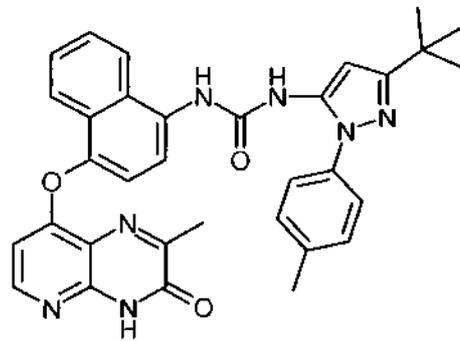
(AA-008),



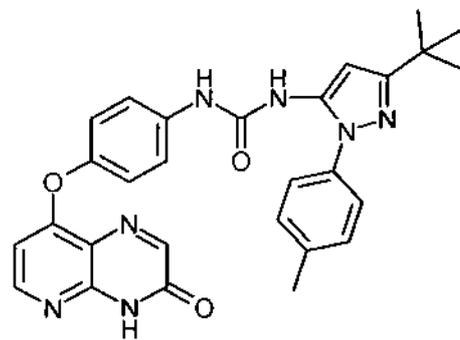
(AA-009),



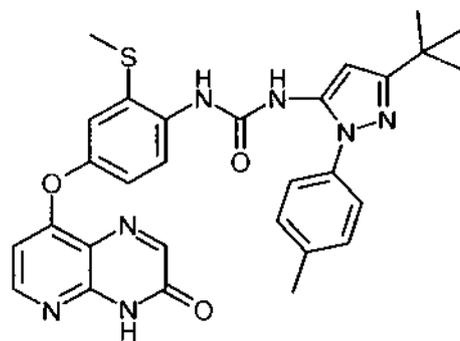
(AA-010),



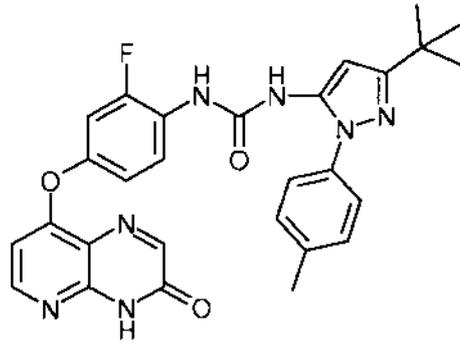
(AA-011),



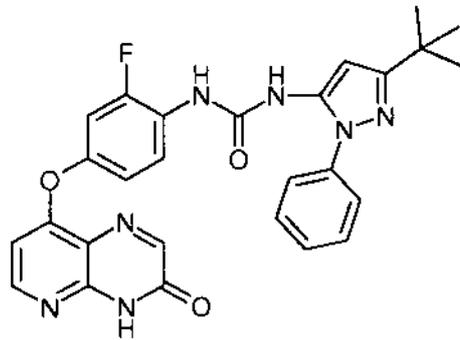
(AA-016),



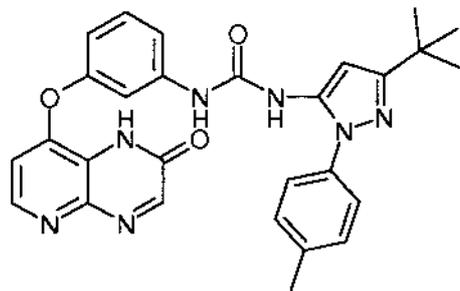
(AA-017),



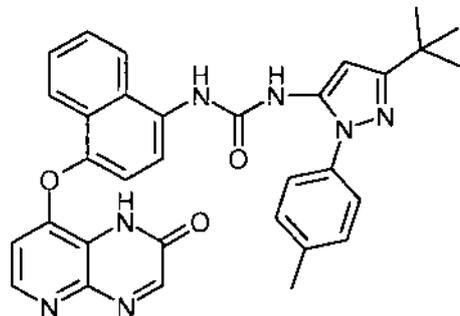
(AA-018),



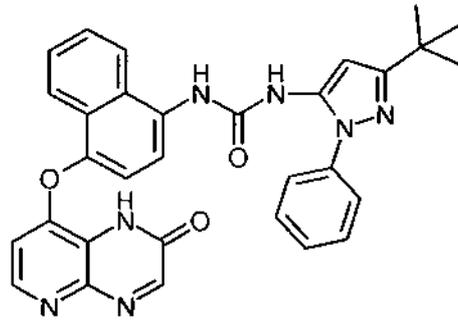
(AA-019),



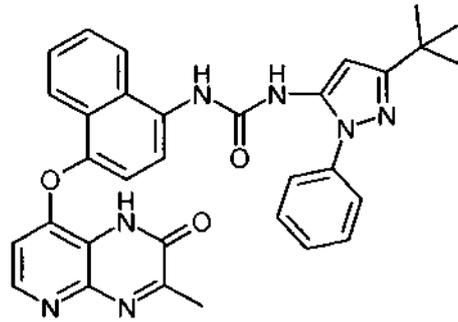
(AA-031),



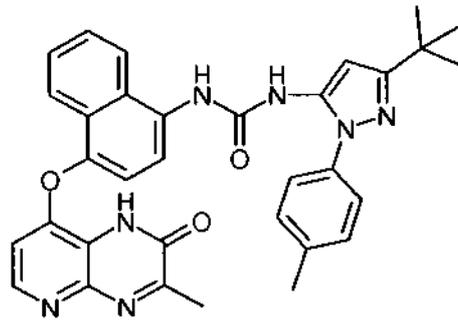
(AA-033),



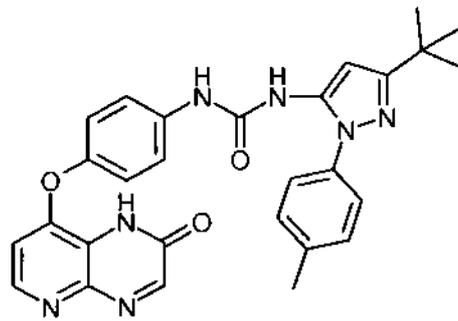
(AA-034),



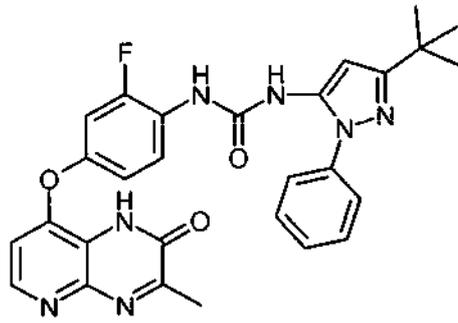
(AA-035),



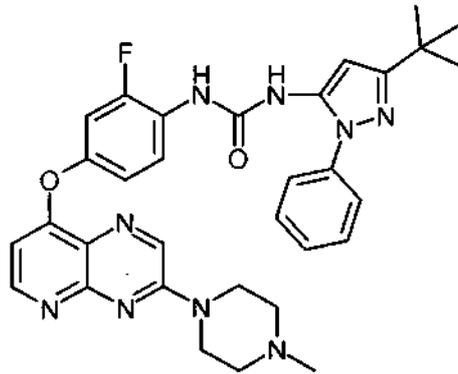
(AA-036),



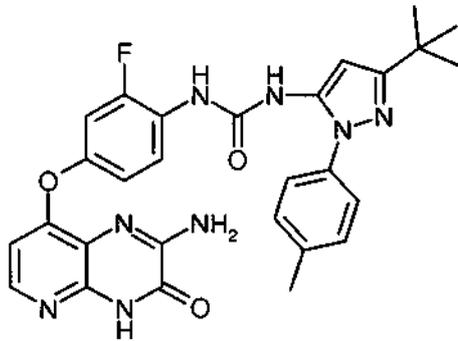
(AA-040),



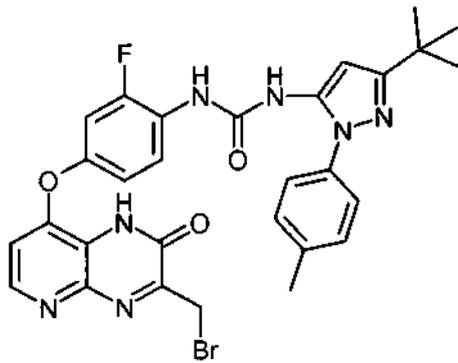
(AA-041),



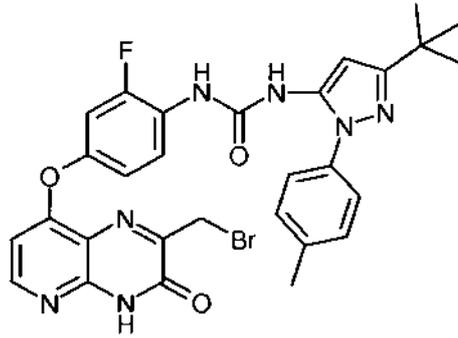
(AA-053),



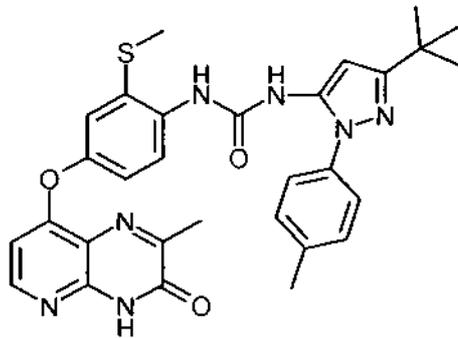
(AA-057),



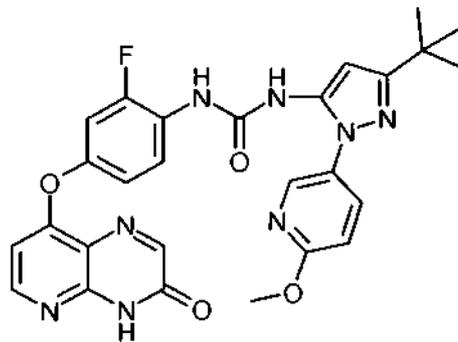
(AA-058),



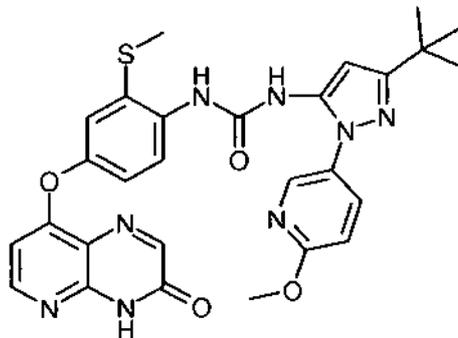
(AA-059),



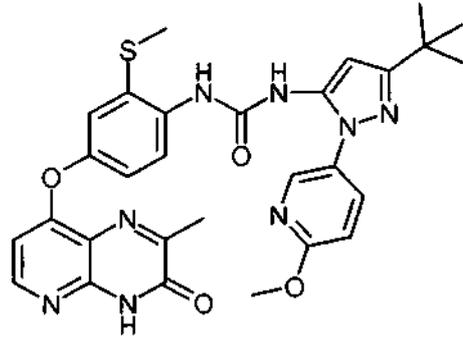
(AA-061),



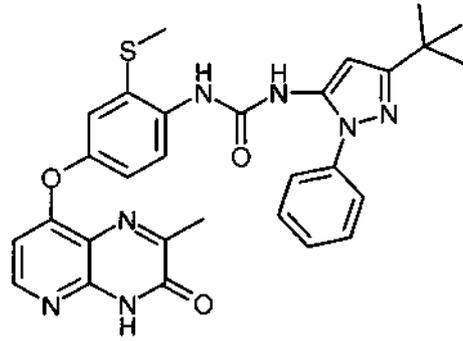
(AA-062),



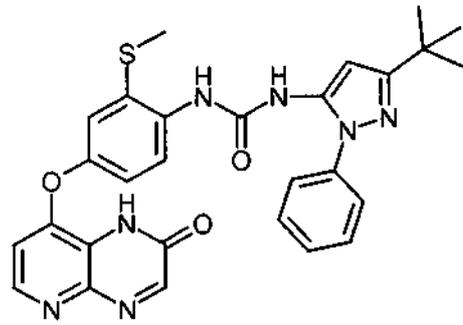
(AA-063),



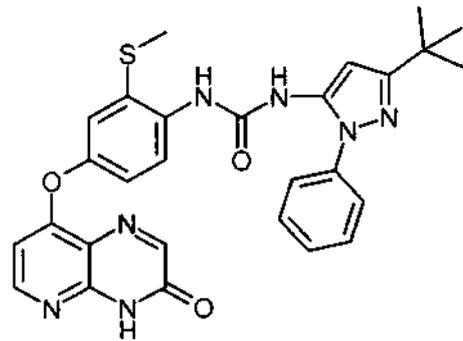
(AA-064),



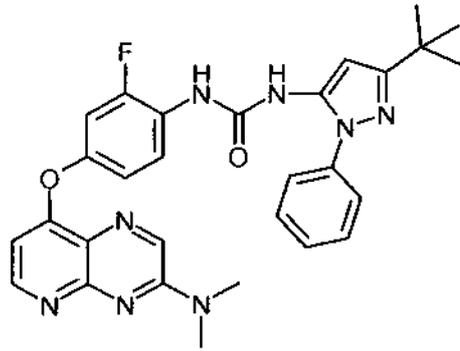
(AA-065),



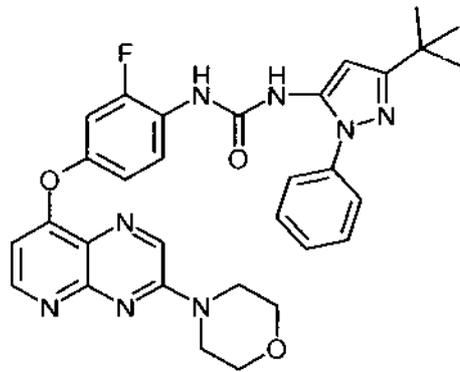
(AA-066),



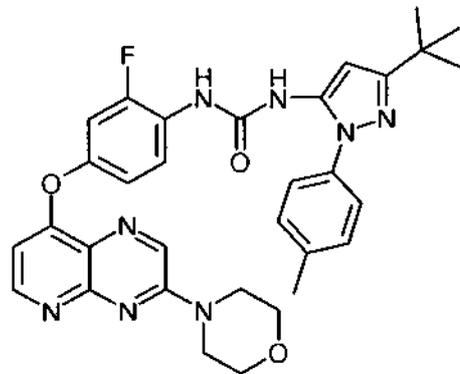
(AA-067),



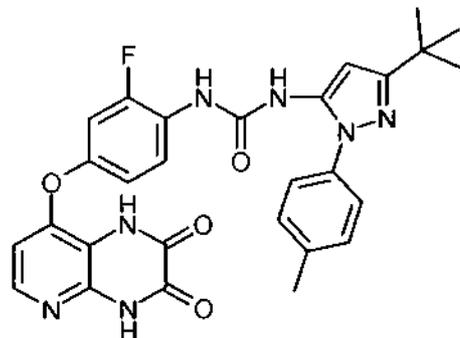
(AA-070),



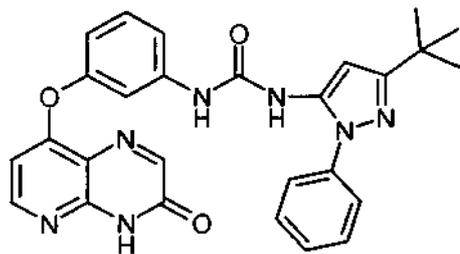
(AA-071),



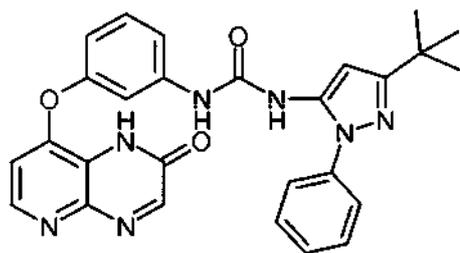
(AA-073),



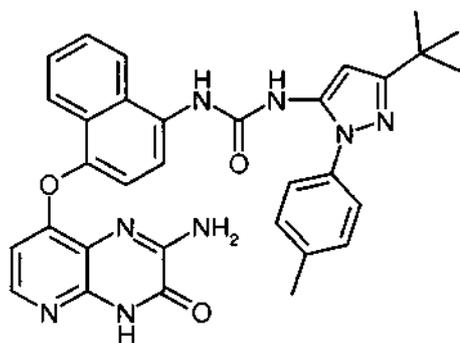
(AA-074),



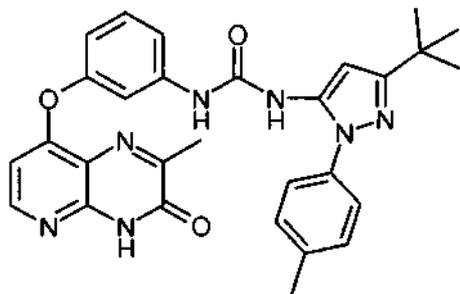
(AA-075),



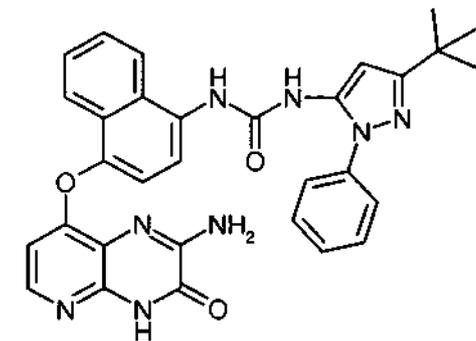
(AA-076),



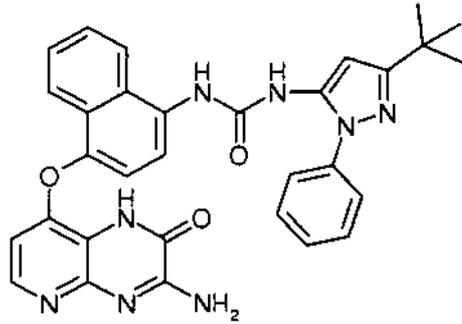
(AA-077),



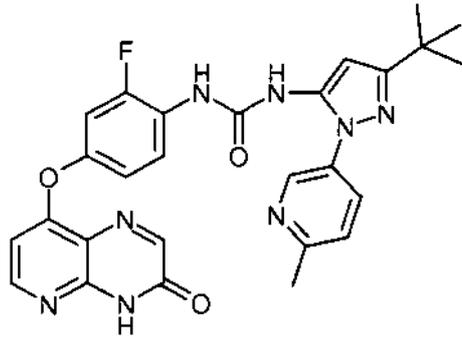
(AA-078),



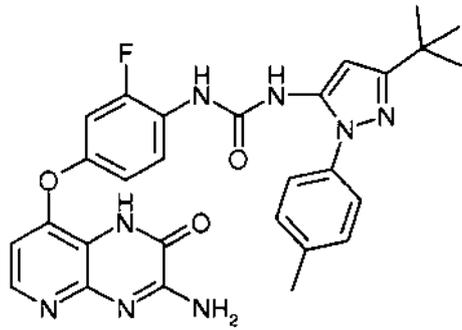
(AA-080),



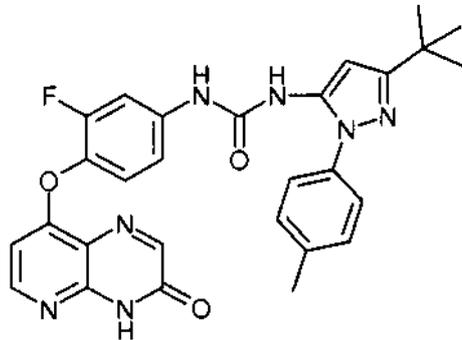
(AA-081),



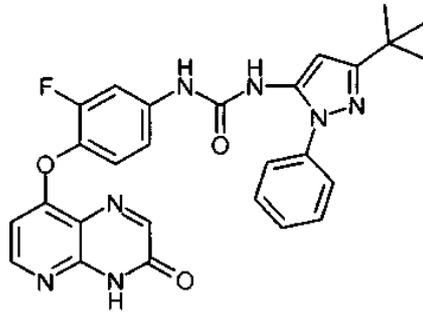
(AA-084),



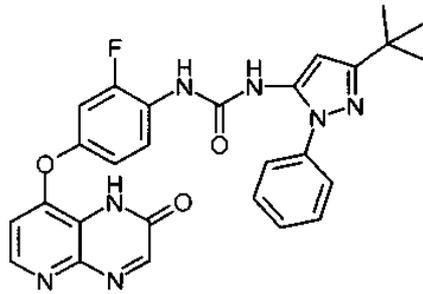
(AA-085),



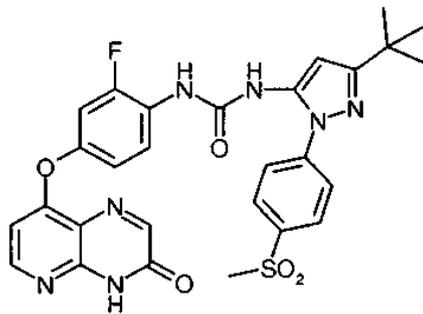
(AA-087),



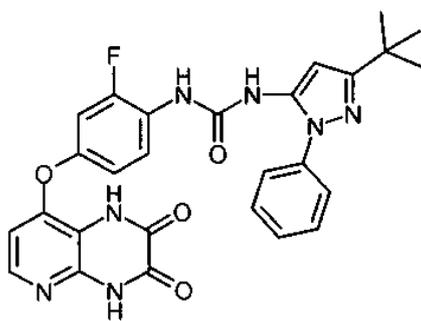
(AA-088),



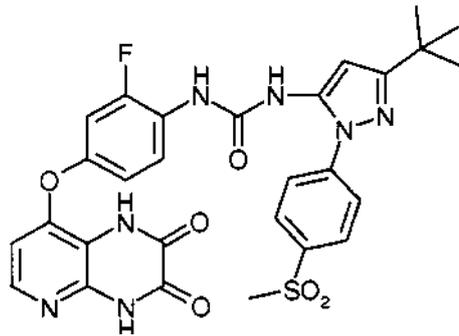
(AA-089),



(AA-090),

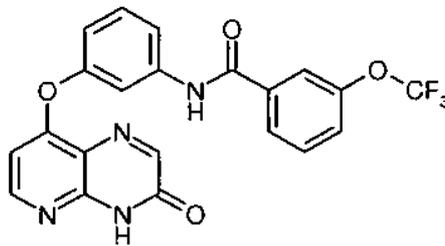


(AA-091), y

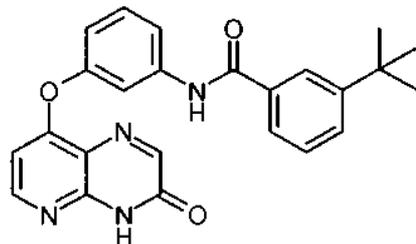


(AA-092).

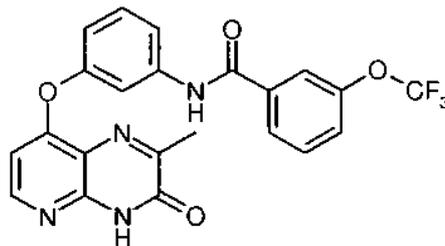
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



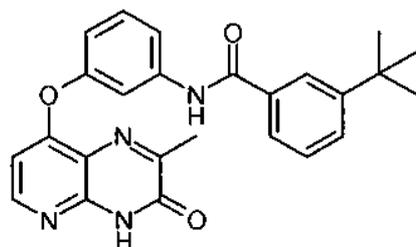
(AA-002),



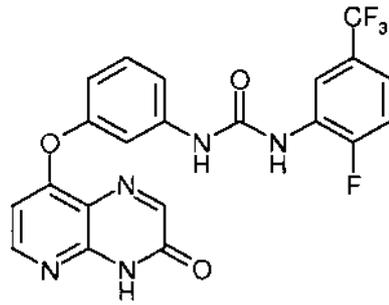
(AA-003),



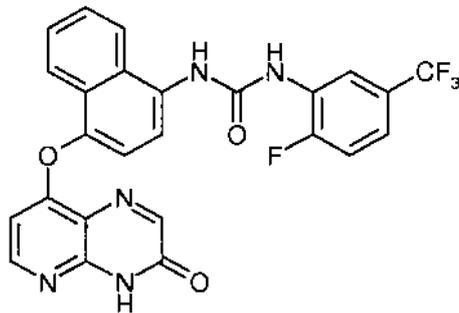
(AA-004),



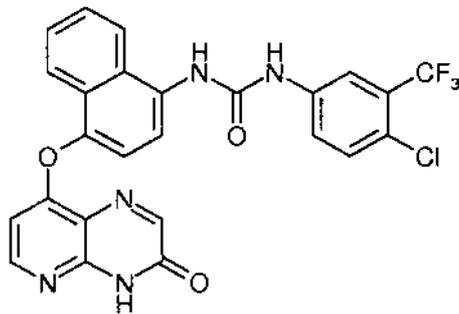
(AA-005),



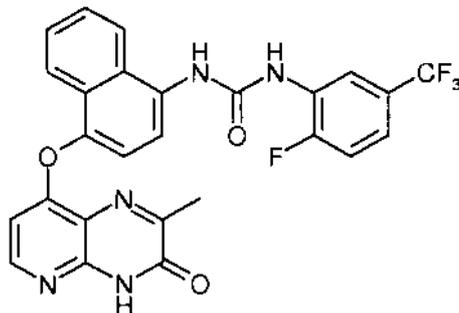
(AA-007),



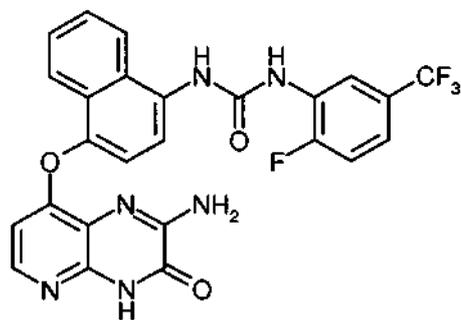
(AA-012),



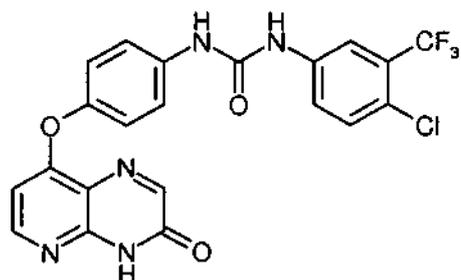
(AA-013),



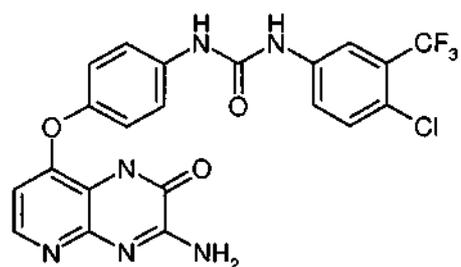
(AA-014),



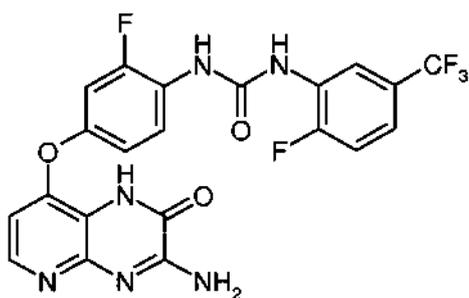
(AA-015),



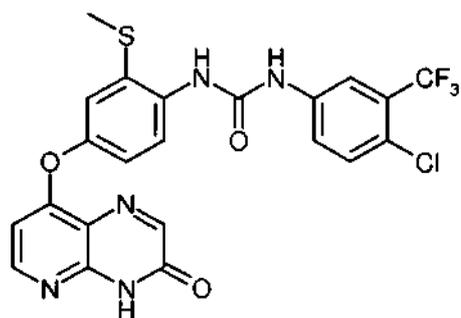
(AA-020),



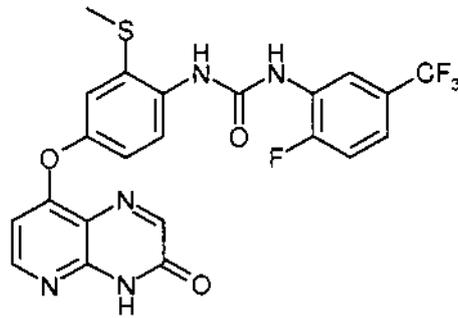
(AA-021),



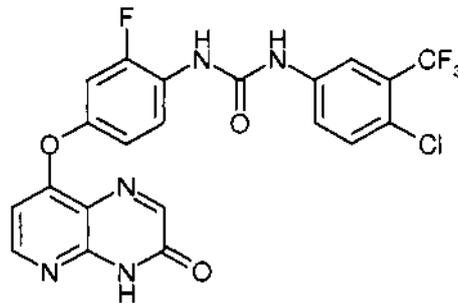
(AA-022),



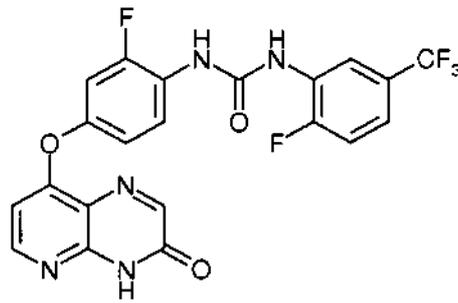
(AA-023),



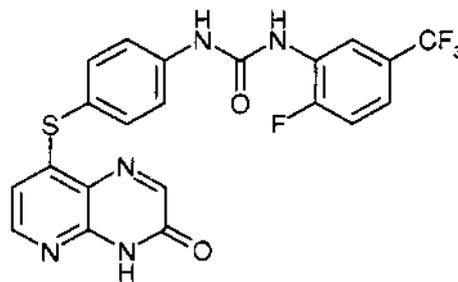
(AA-024),



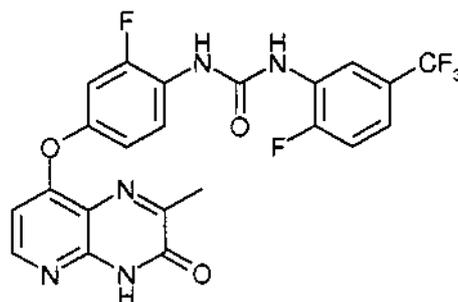
(AA-025),



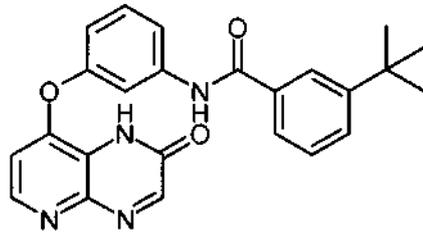
(AA-026),



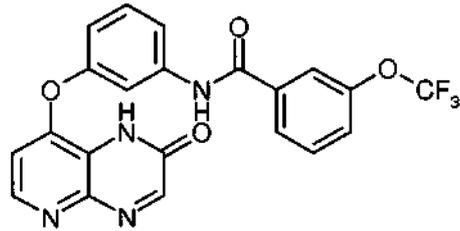
(AA-027),



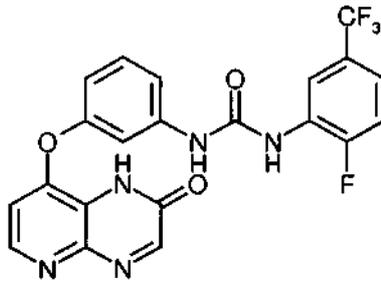
(AA-028),



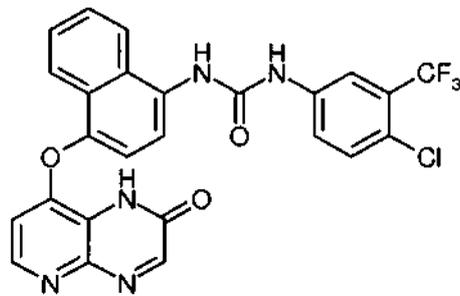
(AA-029),



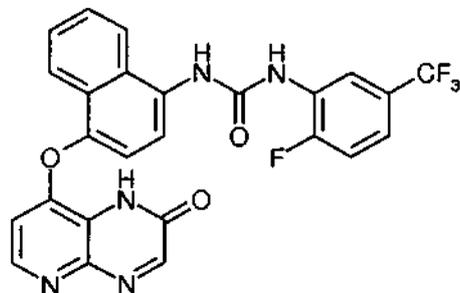
(AA-030),



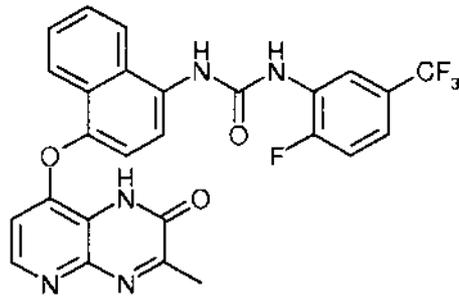
(AA-032),



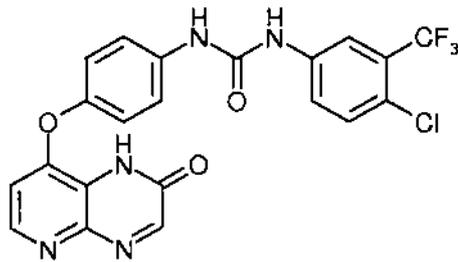
(AA-037),



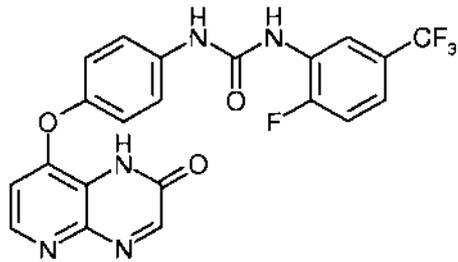
(AA-038),



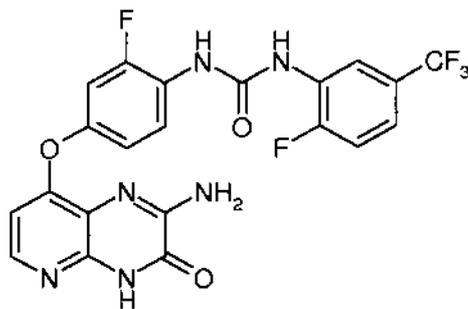
(AA-039),



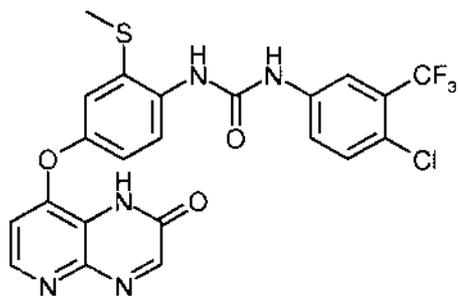
(AA-042),



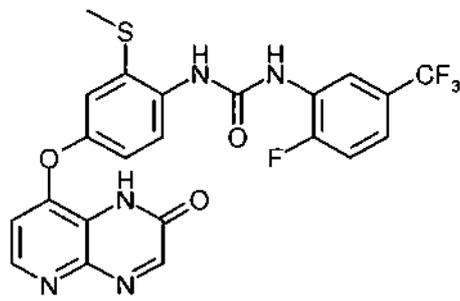
(AA-043),



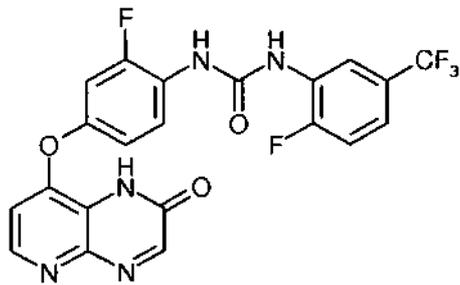
(AA-044),



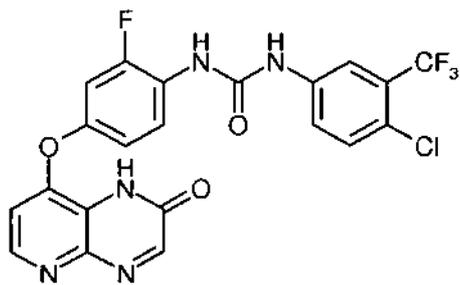
(AA-045),



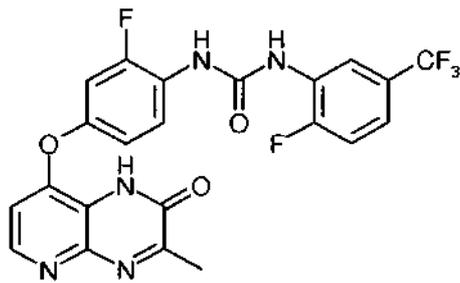
(AA-046),



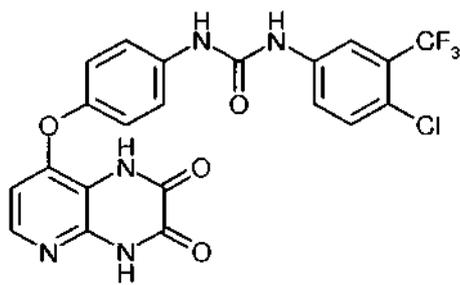
(AA-047),



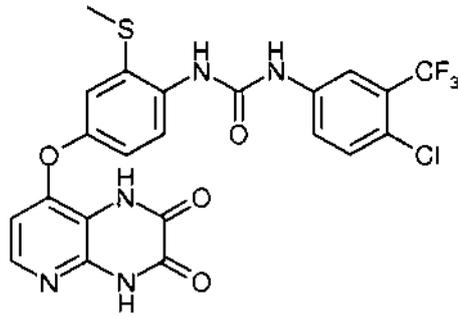
(AA-048),



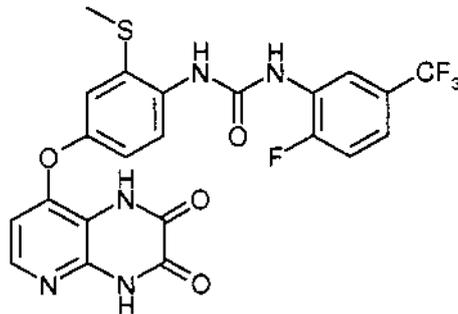
(AA-049),



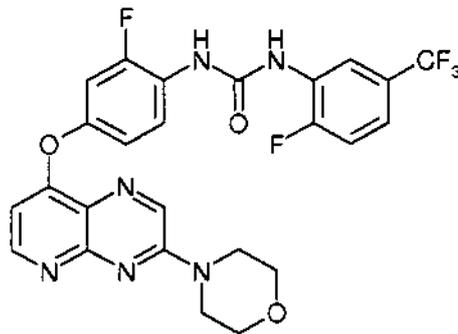
(AA-050),



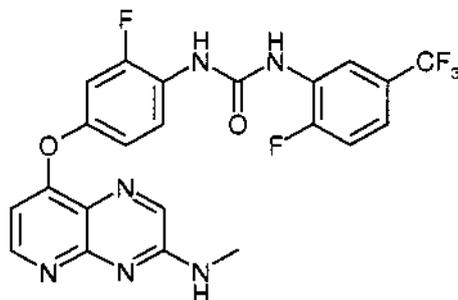
(AA-051),



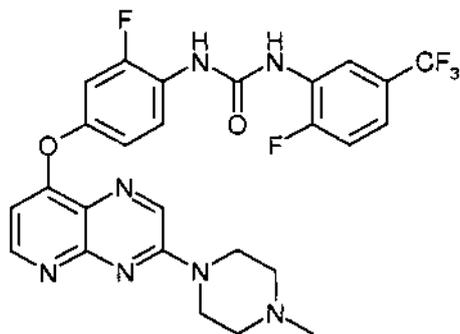
(AA-052),



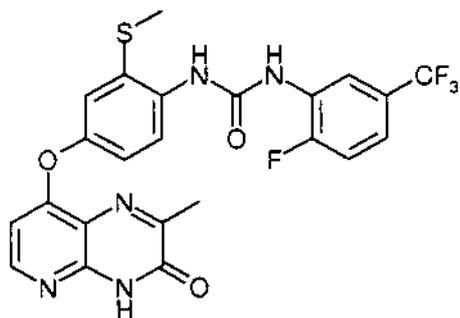
(AA-054),



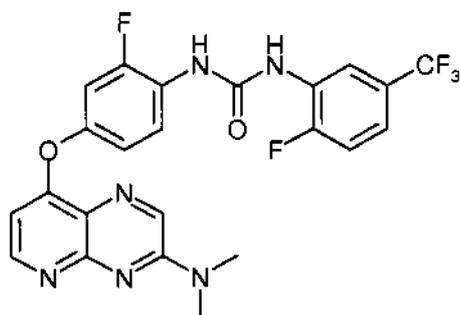
(AA-055),



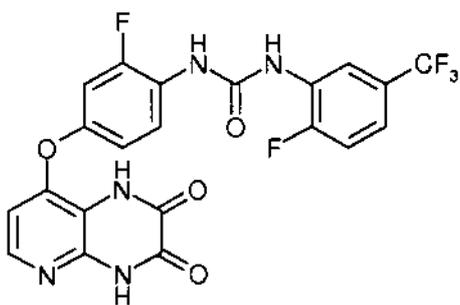
(AA-056),



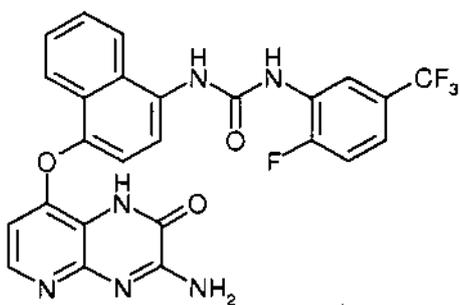
(AA-060),



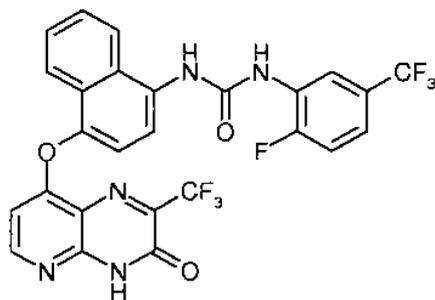
(AA-068),



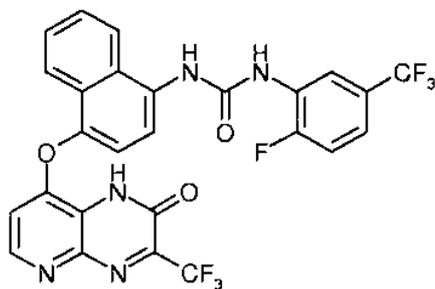
(AA-072),



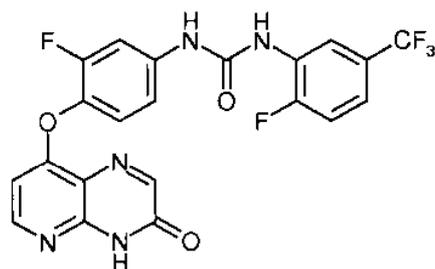
(AA-079),



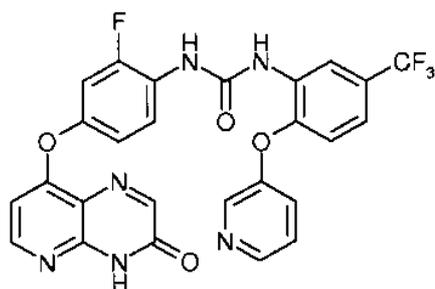
(AA-082),



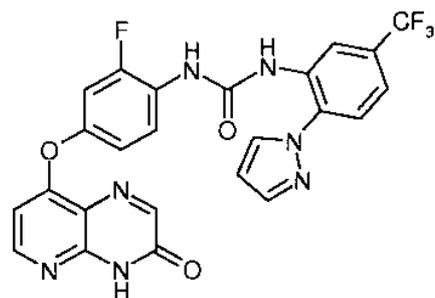
(AA-083),



(AA-086),

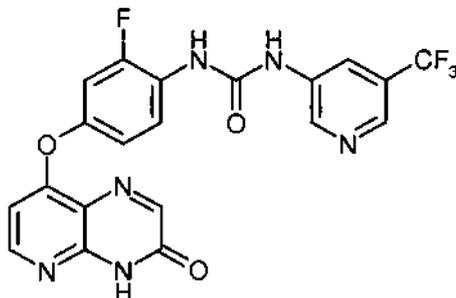


(AA-093), y



(AA-094).

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(AA-069).

- 5 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
39. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10 40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 15 42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 20 43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para su uso en el tratamiento de melanoma o cáncer colorrectal.
44. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 25 45. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 30 46. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de melanoma o cáncer colorrectal.

FIGURA 1

A375M no establecido intraperitonealmente

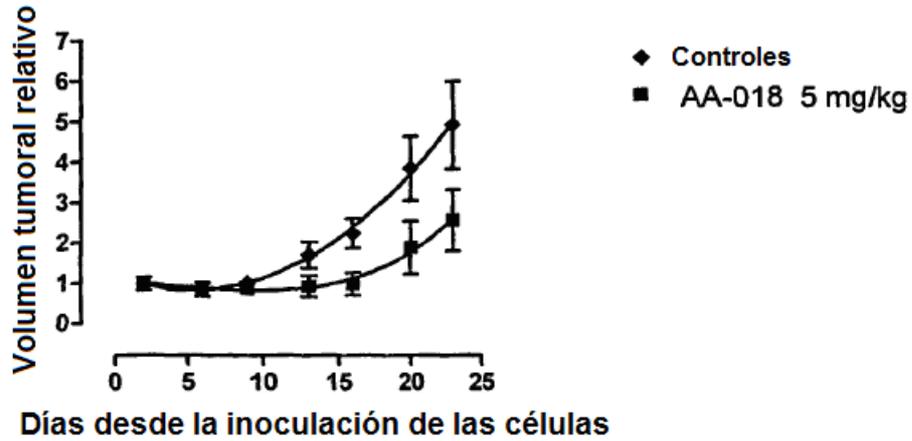


FIGURA 2

A375M no establecido intraperitonealmente

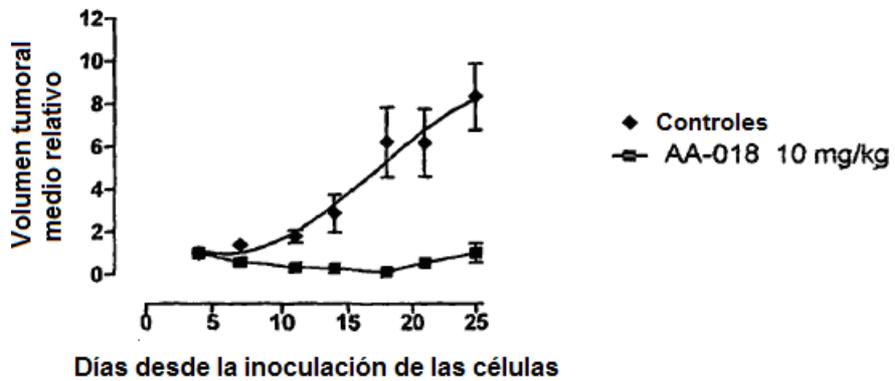


FIGURA 3

A375M no establecido intraperitonealmente

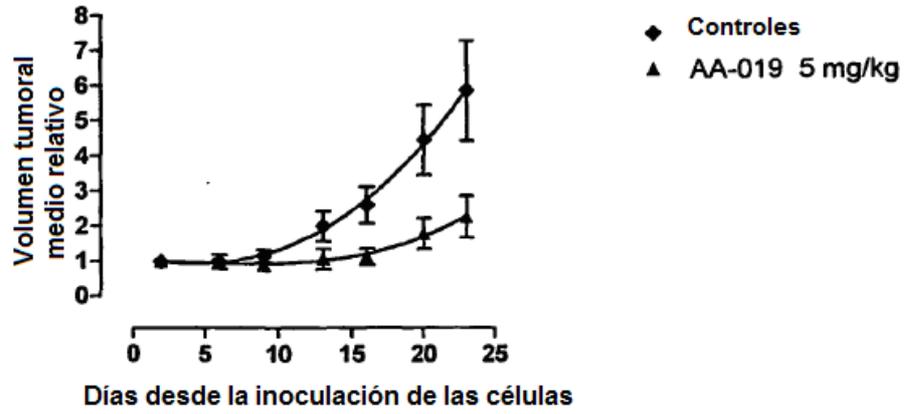


FIGURA 4

A375M no establecido intraperitonealmente

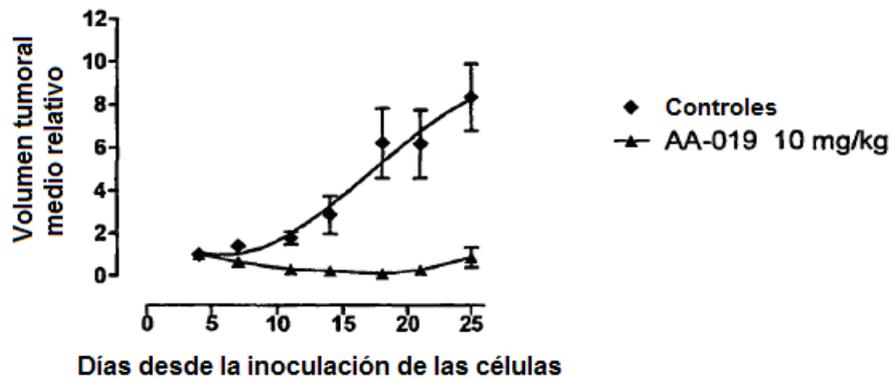


FIGURA 5

A375M establecido oralmente

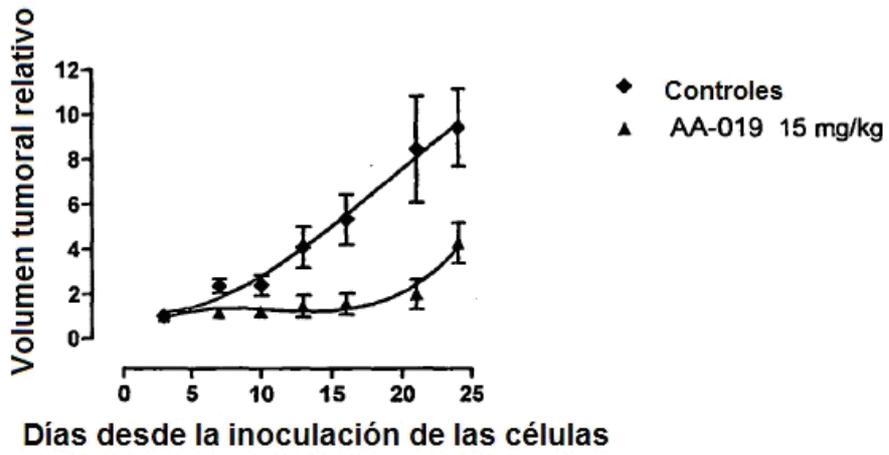


FIGURA 6

A375M establecido intraperitonealmente

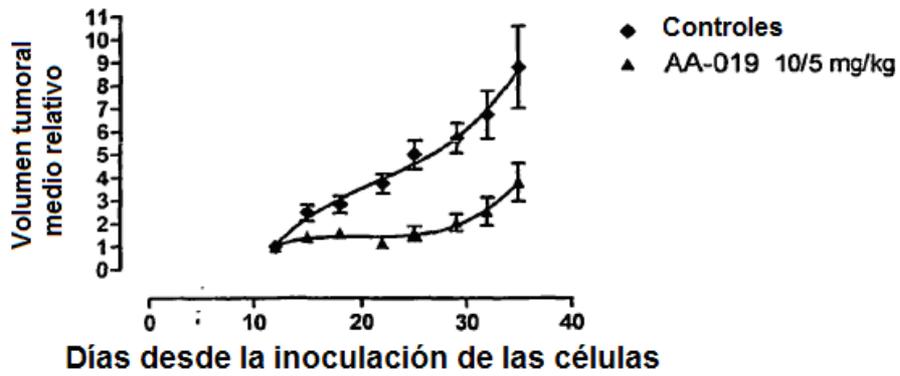


FIGURA 7

A375M establecido oralmente

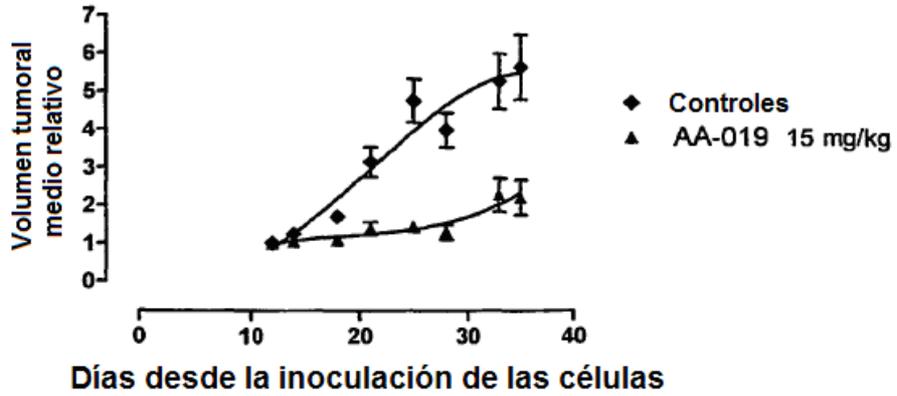


FIGURA 8

A375M establecido oralmente

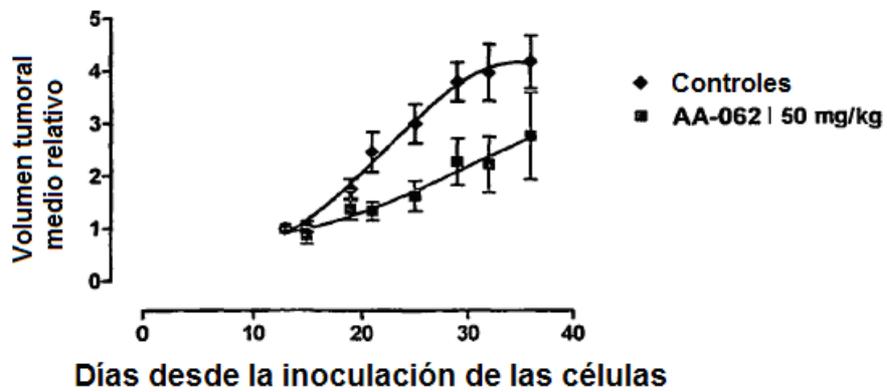


FIGURA 9

A375M establecido oralmente

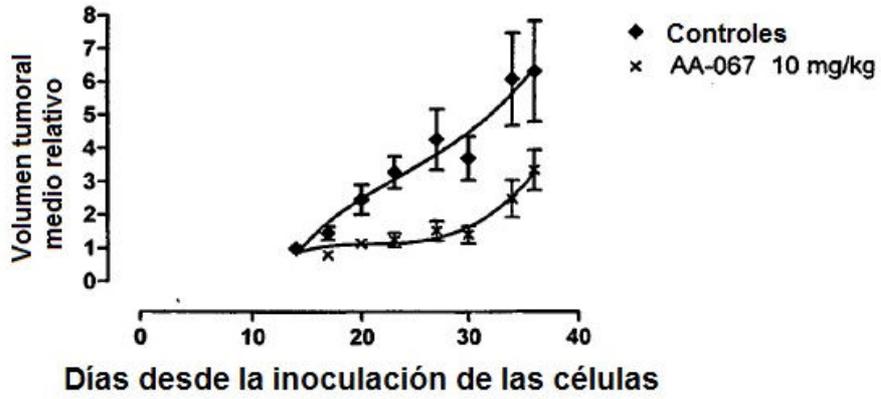


FIGURA 10

A375M establecido oralmente

