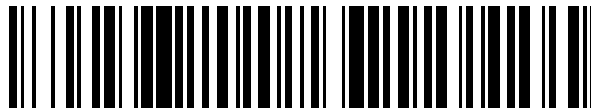


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 716**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2008 E 08776162 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2170848**

54 Título: **Derivados de pirazinona y su uso en el tratamiento de enfermedades pulmonares**

30 Prioridad:

27.06.2007 US 946415 P

08.10.2007 US 978167 P

18.02.2008 US 29444

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

29.12.2014

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

BROUGH, STEPHEN;

EVANS, RICHARD;

LUKER, TIMOTHY JON y

RAUBO, PIOTR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 525 716 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

Derivados de pirazinona y su uso en el tratamiento de enfermedades pulmonares

La presente invención se relaciona con derivados de pirazinona, a procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que la contienen y su uso en terapia.

5 La función esencial de los pulmones requiere de una estructura frágil con una enorme exposición al medio ambiente, incluidos los contaminantes, microbios, alérgenos y carcinógenos. Los factores del anfitrión, que resultan de las interacciones de las opciones de estilo de vida y la composición genética, influyen la respuesta a esta exposición. El daño o la infección a los pulmones pueden dar lugar a una amplia gama de enfermedades del sistema respiratorio (o enfermedades respiratorias). Un número de estas enfermedades son de gran importancia para la salud pública.
 10 Las enfermedades respiratorias incluyen lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), enfermedad pulmonar ocupacional, cáncer de pulmón, la tuberculosis, la fibrosis, la neumoconiosis, neumonía, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el asma.

15 El asma está entre las más comunes de las enfermedades respiratorias. El asma se define generalmente como un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias con síntomas clínicos que surgen de la obstrucción intermitente del flujo de aire. Es caracterizada clínicamente por paroxismos de sibilancias, disnea y tos. Es un trastorno discapacitante crónica que parece ir en aumento en la prevalencia y la gravedad. Se estima que el 15% de los niños y el 5% de los adultos en la población de los países desarrollados sufren de asma. Por lo tanto, la terapia debe estar dirigida a controlar los síntomas para que la vida normal sea posible y, al mismo tiempo proveer bases para el tratamiento de la inflamación subyacente.

20 La COPD es un término que se refiere a un gran grupo de enfermedades pulmonares que pueden interferir con la respiración normal. Las guías reguladoras clínicas actuales definen la COPD como un estado de enfermedad caracterizado por limitación del flujo de aire que no es completamente reversible. La limitación del flujo de aire es usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas y gases nocivos. La fuente contributiva más importante de este tipo de partículas y gases, por lo menos en el mundo
 25 occidental, es el humo del tabaco. Los pacientes con COPD tienen una variedad de síntomas, incluyendo tos, falta de aliento, y la producción excesiva de esputo; tales síntomas surgen de la disfunción de un número de compartimentos celulares, incluyendo neutrófilos, macrófagos y células epiteliales. Las dos condiciones más importantes cubiertas por la COPD son la bronquitis crónica y el enfisema.

30 La bronquitis crónica es una inflamación de larga duración de los bronquios la cual causa un incremento de la producción de mucosas y otros cambios. Los síntomas de los pacientes son la tos y la expectoración de esputo. La bronquitis crónica puede conducir a infecciones respiratorias más frecuentes y graves, el estrechamiento y la obstrucción de los bronquios, dificulta la respiración y discapacita.

35 El enfisema es una enfermedad pulmonar crónica la cual afecta a los alvéolos y/o los extremos de los bronquios más pequeño. El pulmón pierde su elasticidad y por lo tanto estas áreas de los pulmones se agrandan. Estas áreas ampliadas atrapan el aire rancio y no hacen un intercambio efectivo con aire fresco. Esto da como resultado dificultad al respirar y puede dar lugar a la insuficiencia de oxígeno que está siendo entregado a la sangre. El síntoma predominante en los pacientes con enfisema es la falta de aire.

40 Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyen corticosteroides. Los corticosteroides (también conocidos como glucocorticosteroides o glucocorticoides) son potentes agentes antiinflamatorios. Aunque su mecanismo exacto de acción no está claro, el resultado final del tratamiento con corticosteroides es una disminución en el número, la actividad y el movimiento de células inflamatorias en la submucosa bronquial, que conduce a la capacidad disminuida de respuesta de las vías respiratorias. Los corticosteroides también pueden causar desprendimiento reducido del revestimiento del epitelio bronquial, la permeabilidad vascular, y la secreción de moco. Mientras que el tratamiento con corticosteroides puede producir
 45 beneficios importantes, la eficacia de estos agentes es a menudo lejos de ser satisfactoria, en particular en la COPD. Por otra parte, mientras que el uso de esteroides puede conducir a efectos terapéuticos, es deseable ser capaz de usar esteroides en dosis bajas para minimizar la ocurrencia y gravedad de los efectos secundarios indeseables que pueden estar asociados con la administración regular. Estudios recientes también han puesto de relieve el problema de la adquisición de resistencia a los esteroides entre los pacientes que sufren de enfermedades respiratorias. Por
 50 ejemplo, se ha encontrado que los fumadores de cigarrillo con asma son insensibles a la terapia con corticosteroides inhalados a corto plazo, pero la disparidad de la respuesta entre los fumadores y los no fumadores parece reducirse con alta dosis de corticosteroides inhalados (Tomlinson et al., Thorax 2005;60:282-287).

55 Una clase adicional de agente terapéutico utilizado en el tratamiento de las enfermedades respiratorias son broncodilatadores. Los broncodilatadores se pueden utilizar para aliviar los síntomas de enfermedades respiratorias mediante la relajación de los músculos lisos bronquiales, reduciendo la obstrucción de las vías respiratorias, reduciendo la hiperinsuflación pulmonar y la disminución de la falta de aliento. Los tipos de broncodilatadores en uso clínico incluyen agonistas de los adrenoceptor receptores adrenérgicos β_2 , antagonistas de los receptores

muscarínicos y metilxantinas. Los broncodilatadores se prescriben principalmente para el alivio sintomático y no están considerados para alterar el historial natural de las enfermedades respiratorias.

5 La serina/treonina quinasa, p38, es un miembro de la familia de la proteína quinasa activada por mitógeno y estrés (SAPK/MAPK) y participa en cascadas de señalización intracelulares que participan en un número de respuestas asociadas con procesos inflamatorios. Se sabe que existen cuatro isoformas de p38 quinasa, identificadas como p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ .

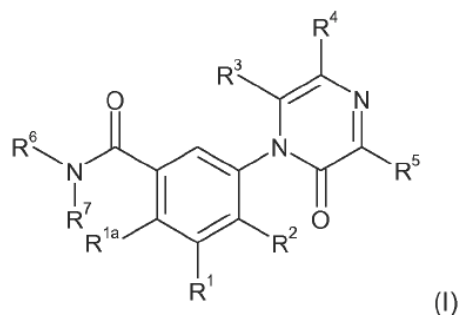
10 La ruta de p38 es activada mediante el estrés (incluyendo el humo del tabaco, las infecciones o productos oxidativos) y las citoquinas proinflamatorias (por ejemplo IL-1 o TNF- α) y está involucrada en la inducción de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6 y la metaloproteasa de matriz por lipopolisacárido bacteriano (LPS). La activación de p38 por fosforilación dual de thr¹⁸⁰ y Tyr¹⁸² situados en el bucle de activación es logrado por dos especificidades duales MAP quinasa quinasa corriente arriba (MKK); MKK3 y MKK6. A su vez la p38 fosforila numerosos objetivos, que incluye otras quinasa y factores de transcripción. Además a los efectos sobre la transcripción, p38 está involucrado en el control de la estabilidad del ARNm de varias citosinas que incluyen TNF- α ,
15 IL-3, IL-6 y IL-8. Así, a través de esta cascada, se piensa que la quinasa p38 juega un papel importante en el control de la transcripción y la traslación responsable de la inducción de genes proinflamatorios y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α a partir de células. Este mecanismo ha sido validado por la investigación de los efectos de inhibición de la enzima p38 quinasa en la inflamación crónica y en la artritis Kumar et al, Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2: 717-725). En particular, los inhibidores de la quinasa p38 han sido descritos como agentes potenciales para el tratamiento de la artritis reumatoide.

20 Además de los vínculos entre la activación de p38 y la inflamación crónica y la artritis, también hay datos que implican un papel para p38 en la patogénesis de las enfermedades de las vías respiratorias, en particular, la COPD y el asma. Estímulos de estrés (incluyendo el humo del tabaco, las infecciones o los productos oxidativos) pueden causar inflamación en el ambiente pulmonar. Los inhibidores de p38 han mostrado inhibir los TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-4, IL-5 y IL-13 de las vías aéreas inducidos por LPS y ovalbúmina (Haddad et al Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715; Underwood et al., Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895; Duan et al., 2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571; Escott et al Br J Pharmacol., 2000, 131, 173; Underwood et al., J Pharmacol Exp Ther. 293, 281). Adicionalmente, inhiben significativamente la neutrofilia y la liberación de MMP-9 en los modelos LPS, de ozono o de humo de cigarrillo. También hay un importante cuerpo de datos preclínicos que destacan los beneficios potenciales de la inhibición de la p38 quinasa que podrían ser relevantes en el pulmón (Lee et al. Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Así, la inhibición terapéutica de la activación de p38 puede ser importante en la regulación de la inflamación de las vías respiratorias. Se prevé eficacia cuando los inhibidores de la quinasa p38 son administrados bien sea de forma local en el pulmón (por ejemplo por inhalación o administración intranasal) o mediante vías sistémicas (por ejemplo, administración oral, intravenosa y subcutánea).

35 Un aspecto particular de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que son formuladas para permitir que los compuestos descritos aquí sean administrados localmente en el pulmón. Ventajas asociadas con dicha administración de fármacos inhalados incluyen gran área de superficie pulmonar para la absorción de la dosis; la rápida absorción del fármaco, el rápido inicio de la acción; la evitar el tracto gastrointestinal y el metabolismo del primer paso, la dosis más baja y efectos secundarios reducidos.

40 Inhibidores conocidos de la quinasa p38 han sido revisados por G. J. Hanson in Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733, J Hynes et al Current Topics in Medicinal chemistry 2005, 5, 967-985, C Dominguez et al in Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816. Derivados de pirazina y de pirazinona se divulgan en la WO 2005/054230 y la WO 2007/149448.

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



45 en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃, y CN;

R^{1a} es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, Cl, Br, CN, fenilo y CONH₂, en donde metilo es opcionalmente sustituido con un grupo NR¹²R¹³;

5 R⁵ se selecciona de NR¹⁶R¹⁷ y heterocicloalquilo;

R⁶ se selecciona de H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo;

R⁷ se selecciona de H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo;

R¹⁶ se selecciona de H, arilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y



10 en donde dicho (C₃-C₇)cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

R¹⁷ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y NR²⁰R²¹;

15 R²² se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos R²⁸; y en donde dicho arilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃ y OH;

R²³ se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo;

20 o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (C₃-C₇)cicloalquilo o heterocicloalquilo;

X es un enlace o un grupo (CR²⁴R²⁵)_n;

R²⁴ y R²⁵ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, heterocicloalquilo y NR³⁹R⁴⁰;

o R²⁴ y R²⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo;

Z es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está sustituido con R²⁶ y R²⁷;

25 R²⁶ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, arilo, O-arilo, halo, heterocicloalquilo, O-heterocicloalquilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ y CONR³⁴R³⁵, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo o dicho (C₁-C₆)alcoxi puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, OH, heterocicloalquilo o NR³⁴R³⁵;

30 R²⁷ se selecciona de H, halo y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo;

o R²⁶ y R²⁷ juntos pueden formar un grupo metilenodioxo, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo;

cada ocurrencia de R²⁸ se selecciona independientemente de NR²⁹R³⁰, halo, CH₂CF₃, CF₃, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OR³⁶, COOR⁴², CONR³¹R³² y SO₂NR³⁷R³⁸;

35 R²⁹ y R³⁰ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, SO₂R⁴¹ y C(O)R⁴¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con, OH, NR⁵⁶R⁵⁷ o heterocicloalquilo;

40 R³¹ y R³² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo; o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR³³, S y O; R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, heterocicloalquilo enlazado a C y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo

ES 2 525 716 T3

puede ser opcionalmente sustituido por OH, halo, (C₁-C₆)alcoxi, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OH y heterocicloalquilo; o R³⁴ y R³⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros;

R³⁶ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo;

5 R¹², R¹³, R²⁰, R²¹, R³³, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

n es 1 o 2;

cada ocurrencia de p se selecciona independientemente de 0, 1 o 2;

10 cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo de cicloalquilo contiene opcionalmente, cuando sea posible, hasta 2 enlaces dobles; y en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo y NR⁴³R⁴⁴;

heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico, no aromático de 3 a 9 miembros enlazado a C o enlazado a N, opcionalmente fusionado a un arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene:

1 o 2 átomos de NR⁴⁵, o

15 un átomo de N, o

un átomo de N y un NR⁴⁵, o

un átomo de N, un NR⁴⁵ y un S(O)_p o un átomo de O, o

un átomo de N y un S(O)_p o un átomo de O, o

un átomo de S, o

20 un átomo de O;

que contiene opcionalmente, cuando sea posible, 1 o 2 enlaces dobles; y opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, sustituyente bivalente -OCH₂CH₂O- (en donde los átomos de oxígeno terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), sustituyente bivalente -CH₂NHCH₂- (en donde los átomos de carbono terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), un grupo tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienilo, y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por arilo, (C₁-C₆)alcoxi o OH; y en donde cada grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con (C₁-C₆)alcoxi (el cual a su vez puede ser opcionalmente sustituido por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquilo, OH, CF₃ y halo;

25

30 arilo es un anillo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho arilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁴⁸R⁴⁹;

35 heteroarilo es un anillo aromático de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene de 1 o 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR⁵⁰, o un átomo de de NR⁵⁰ y uno de S o un átomo de O. o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁵¹R⁵²;

R⁴⁵ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, C(O)(C₁-C₆)alquilo, C(O)O(C₁-C₆)alquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, heterocicloalquilo y NR²⁹R³⁰; y en donde dicho C(O)O(C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

40 R⁵⁰ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquilo y NR⁵³R⁵⁴;

R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

R⁵⁸ se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi y OH;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto la presente invención provee un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto la presente invención provee un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Se entenderá que pueden existir determinados compuestos de la presente invención en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Es de entenderse que la presente invención abarca todas las tales formas solvatadas.

La presente invención también comprende las siguientes realizaciones y combinaciones de las mismas:

- 10 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 y R^{1a} son H y R^2 es seleccionado de (C_1-C_4) alquilo, F y Cl.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 y R^{1a} son H y R^2 es metilo.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 y R^{1a} son H y R^2 se selecciona de (C_1-C_4) alquilo y F.

- 15 En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H, R^1 es F y R^2 es (C_1-C_4) alquilo.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H, R^1 es F y R^2 es metilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H.

- 20 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C_1-C_4) alquilo, halo y CF_3 .

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C_1-C_4) alquilo y F.

- 25 En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H, R^1 se selecciona de H y F y R^2 se selecciona de (C_1-C_4) alquilo y F. En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H, R^1 es H y R^2 se selecciona de (C_1-C_4) alquilo y F.

En una realización aún adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es H, R^1 es H y R^2 es metilo.

- 30 En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es H y R^4 se selecciona de H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, Cl, Br, CN, fenilo y $CONH_2$, en donde metilo es opcionalmente sustituido con un grupo $NR^{12}R^{13}$.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y R^4 son H.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^5 se selecciona de $NR^{16}R^{17}$ y heterocicloalquilo.

- 35 En una realización aún adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^5 es $NR^{16}R^{17}$.

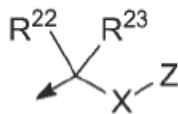
En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi y (C_3-C_6) cicloalquilo.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^6 es H y R^7 se selecciona de (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi y (C_3-C_6) cicloalquilo.

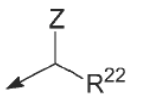
- 40 En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^6 es H y R^7 se selecciona de metoxi (OCH_3), etoxi (OCH_2CH_3) y (C_3-C_6) cicloalquilo.

En una realización aún adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^6 es H y R^7 es ciclopropilo.

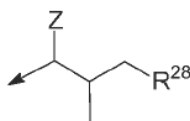
En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{16} es



En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R¹⁶ es

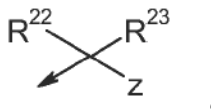


En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R¹⁶ es



5

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R¹⁶ es



en donde R²² y R²³ representan cada uno independientemente (C₁-C₆)alquilo, o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un (C₃-C₇) anillo cicloalquilo.

10 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R¹⁷ se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R¹⁷ es H.

15 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, heterocicloalquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R²⁸.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo; en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un solo grupo R²⁸.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo ramificado; en donde dicho (C₁-C₆)alquilo ramificado es sustituido con un solo grupo R²⁸.

20 En aun todavía otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² se selecciona de H e isopropilo; en donde dicho isopropilo es sustituido con un solo grupo R²⁸.

En una realización adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo.

En una realización aún adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² es H.

25 En una aún todavía realización adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²² es metilo.

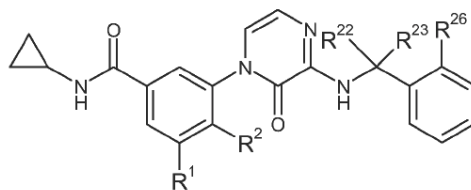
En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²³ es H.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²³ es (C₁-C₆)alquilo.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R²³ es metilo.

ES 2 525 716 T3

- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde X es un enlace.
- En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde X es un grupo $(CR^{24}R^{25})_n$ y n es 1.
- 5 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de H, OH y (C₁-C₆)alquilo.
- En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{24} y R^{25} son H.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{26} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, O-arilo, halo, arilo, $NR^{34}R^{35}$ y $CONR^{34}R^{35}$, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo y $NR^{34}R^{35}$.
- 10 En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{26} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, arilo, $NR^{34}R^{35}$ y CF_3 .
- En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{26} se selecciona de H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, OH, Cl y F.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{27} es H.
- 15 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde cada ocurrencia de R^{28} se selecciona independientemente de heterocicloalquilo, halo, CF_3 , CH_2CF_3 y $NR^{29}R^{30}$.
- En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde cada ocurrencia de R^{28} se selecciona independientemente de heterocicloalquilo y $NR^{29}R^{30}$.
- 20 En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde R^{28} es heterocicloalquilo.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde Z es un anillo arilo sustituido con R^{26} y R^{27} .
- En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde Z es un anillo fenilo sustituido con R^{26} y R^{27} .
- 25 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde heterocicloalquilo es un anillo monocíclico, no aromático de 5 o 6 miembros enlazado a C o enlazado a N, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene:
- un átomo de N, o
- un átomo de N y un NR^{45} , o
- 30 un átomo de N y un $S(O)_p$ o un átomo de O,
- y es opcionalmente sustituido en el carbono con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF_3 , halo, $NR^{46}R^{47}$ y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por arilo, (C₁-C₆)alcoxi u OH; y en donde cada grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con (C₁-C₆)alcoxi (el cual a su vez puede ser opcionalmente sustituido por $NR^{34}R^{35}$), (C₁-C₆)alquilo, OH, CF_3 y halo.
- 35 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde halo se selecciona de Cl y F.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde halo es F.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde n es 1.
- En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(IA)

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;

R^{22} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

5 o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un (C₃-C₄)cicloalquilo;

R^{26} es (C₁-C₆)alcoxi el cual puede ser opcionalmente sustituido con $NR^{34}R^{35}$; y

R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^1 se selecciona de H y F.

10 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^1 es H.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^1 es F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^2 es metilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA) en donde R^1 es F y R^2 es metilo.

15 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo ciclopropilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente metilo o etilo.

20 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^{26} es (C₁-C₆)alcoxi sustituido con $NR^{34}R^{35}$, en donde R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₄)alquilo en donde dicho (C₁-C₄)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA), en donde R^{26} se selecciona de

-OCH₂CH₂NH₂,

-OCH₂CH₂NHCH₃,

-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃,

25 -OCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂,

-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,

-OCH₂CH₂CH₂NHCH₃,

-OCH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₃,

-OCH₂CH₂NHCH₂CH₂OH,

30 -OCH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH,

-OCH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₂OH,

-OCH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂OH, y

-OCH₂CH₂NHCH₂CH(OH)CH₃.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA) seleccionado de:

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

- 5 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

- 10 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

3-[3-((1-[2-(2-Amino)etoxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 15 3-[3-((1-[2-(2-Amino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

y

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IA) seleccionado de:

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

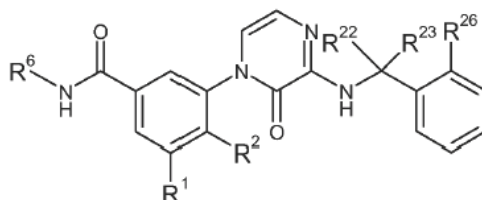
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

y

- 25 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(ID)

- 30

en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;

R⁶ es (C₁-C₄)alcoxi;

R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un (C₃-C₄)cicloalquilo;

R²⁶ es (C₁-C₆)alcoxi el cual puede ser opcionalmente sustituido con NR³⁴R³⁵; y

5 R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R¹ se selecciona de H y F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R¹ es H.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R¹ es F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R² es metilo.

10 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R⁶ es metoxi.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R²² y R²³ representan cada uno independientemente metilo o etilo.

15 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R²⁶ es (C₁-C₆)alcoxi sustituido con NR³⁴R³⁵, en donde R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₄)alquilo en donde dicho (C₁-C₄)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID), en donde R²⁶ es -OCH₂CH₂NHCH₃.

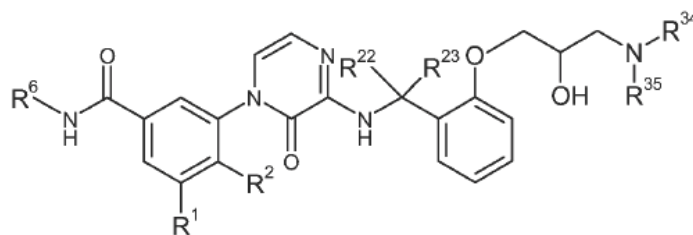
En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (ID) seleccionado de:

20 3-Fluoro-*N*-metoxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]}benzamida
y

N-Metoxi-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]}benzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(IE)

en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;

R⁶ es ciclopropilo o (C₁-C₄)alcoxi;

30 R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un (C₃-C₄)cicloalquilo; y

R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R¹ se selecciona de H y F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R¹ es H.

5 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R¹ es F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R² es metilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R⁶ es ciclopropilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo ciclopropilo.

10 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R²² y R²³ representan cada uno independientemente metilo o etilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE), en donde R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₄)alquilo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IE) seleccionado de:

15 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[[2R]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-[[2R]-3-(etilamino)-2-hidroxi]propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

y

20 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[[2S]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

N-metoxi-4-metil-3-[3-[[1R,2S]-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

25 *N*-metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1R]-1-fenilpropil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-metoxi-4-metil-3-[3-[[1R,2S]-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(metilamino)propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

30 *N*-metoxi-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-feniletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

3-[3-[[1R,2R]-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-metoxi-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1R]-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]propil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[3-[[1R,2S]-3-[[1,1-dimetiletil]amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

35 *N*-metoxi-4-metil-3-[3-[[1R,2S]-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-3-[3-[[1R,2S]-3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1-(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-metoxi-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(1,1-dimetiletil)metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2*R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2*S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(1R)*-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- 15 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dietilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- 20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- 25 3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-acetil-1-piperazinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- N*-Ciclopropil-3-[3-[2-(2-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida;
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- 30 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;
- y
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida,
- 35 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 40 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-fluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(3-oxo-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*3R*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*3S*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(2-metilpropil)amino]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(ciclopropilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*2R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*3S*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*3R*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*2R*)-2-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(4-tiomorfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*3S*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-[4-(tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienil)-1-piperazinil]propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- 35 1-[[*(2S,3R)*-3-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-2-metil-3-fenilpropil]-4-piperidinocarboxamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 40 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*3R,5S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(4-piperidinilamino)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1*R*,2*S*]-3-(2,2-dimetil-1-pirrolidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida.
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(diethylamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(metilamino)butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[1-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 20 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil- 6-benzamida
- 25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-(3-azetidinoxil)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-pirrolidiniloxil)fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-piperidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-piperidinilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidiniloxil)fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Etoxi-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 35 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

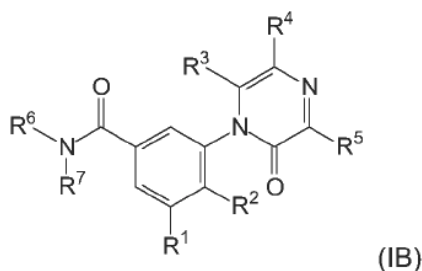
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3*R*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilmetilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-piperazinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-fluoroetil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metilpropil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- 3-[3-[[1-[2-[2-(ciclobutilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- 25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 3-[3-[[1-[2-[2-(2-Amino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benamide
- 35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-2-metil)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 40 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*R*]-3-hidroxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 20 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*R*]-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*R*]-3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*S*]-1-(2-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*S*]-1-(3-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-*R*,2*S*]-1-(2-metoxifenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida
- 35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[3-fluoro-2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida
- 3-[3-[[1-[2-(2-Amino)etoxi]-3-fluorofenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- 40 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[3-fluoro-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

- N*-Ciclopropil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluorofenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-{3-[(1-{3-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-etil-3-[3-[(1-{2-[2-((2S)-2-hidroxiopropil]amino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-4-etil-3-{3-[(1-{2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-((1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino]etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-{3-[(1-{2-[2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-{2-oxo-3-[(1-{2-[2-(propilamino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]pirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2R)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 20 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2S)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil]ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 3-3-[(1-{2-[(2R)-2-Amino-3-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- 30 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2R)-2-(dimetilamino)-3-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[(2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 35 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 40 3-[3-[(1-{2-(2-Amino)etoxi]fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-(2-{2-[1-[(4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]amino)-1-metiletil]fenoxi)etil]glicina

- N*-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il}amino)-1-metiletil]fenoxi}etil)-*beta*-alanina
- 3-[3-({1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- 5 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-{2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etoxi}fenil)ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida
- 3-Fluoro-*N*-metoxi-4-metil-5-[3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Metoxi-4-metil-3-[3-[(1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}ciclopropil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-(2-[[2-(metilamino)etil]sulfanil]fenil)etil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 10 3-[3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[(1-metil-1-{2-[3-(metilamino)propil]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-{2-[3-(metilamino)propoxi]fenil}pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 15 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 20 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi}fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi}fenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-[(1-{2-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida
- 3-[3-({1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención provee compuestos de fórmula (IB):



en donde:

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃, y CN;
- 30 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, arilo, heteroarilo y CONR¹⁰R¹¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo y dicho (C₁-C₆)alcoxi son, independientemente, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, (C₁-C₃)alcoxi, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ y halo;

R⁵ se selecciona de H, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ y OR¹⁶;

R⁶ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalquilo, heteroarilo y arilo;

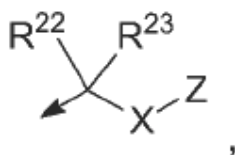
R⁷ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalquilo y arilo;

- 5 o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR¹⁸, S y O;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR¹⁹, S y O;

- 10 R¹⁴ y R¹⁵ son seleccionados de H y (C₁-C₆)alquilo; o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo (C=O);

R¹⁶ se selecciona de H, arilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y



en donde dicho (C₃-C₇)cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

- 15 R¹⁷ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y NR²⁰R²¹;

- 20 R²² se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos R²⁸, y en donde dicho arilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃ y OH;

R²³ se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo;

o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un (C₃-C₇)cicloalquilo o heterocicloalquilo ring;

X es un enlace o un grupo (CR²⁴R²⁵)_n;

- 25 R²⁴ y R²⁵ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, heterocicloalquilo y NR³⁹R⁴⁰;

o R²⁴ y R²⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo;

Z es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está sustituido con R²⁶ y R²⁷;

- 30 R²⁶ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, arilo, O-arilo, halo, heterocicloalquilo, O-heterocicloalquilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ y CONR³⁴R³⁵, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo o dicho (C₁-C₆)alcoxi puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, heterocicloalquilo o NR³⁴R³⁵;

R²⁷ se selecciona de H, halo y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo;

- 35 o R²⁶ y R²⁷ juntos pueden formar un grupo metilenodioxi, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo;

cada ocurrencia de R²⁸ se selecciona independientemente de NR²⁹R³⁰, halo, CH₂CF₃, CF₃, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OR³⁶, COOR⁴², CONR³¹R³² y SO₂NR³⁷R³⁸;

R²⁹ y R³⁰ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, SO₂R⁴¹ y C(O)R⁴¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con NR⁵⁶R⁵⁷ o heterocicloalquilo;

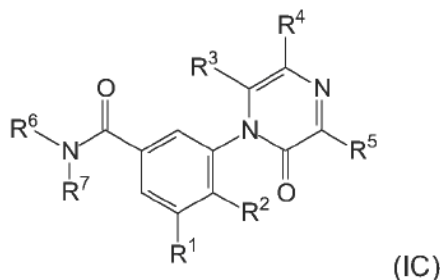
ES 2 525 716 T3

- R³¹ y R³² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo; o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR³³, S y O;
- 5 R³⁴ y R³⁵ se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH, halo, (C₁-C₆)alcoxi, NR⁵⁸R⁵⁹ y heterocicloalquilo; o R³⁴ y R³⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros;
- R³⁶ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo;
- 10 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R³³, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, y R⁴² se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;
- m es 0 o 1;
- n es 1 o 2;
- cada ocurrencia de p se selecciona independientemente de 0, 1 o 2;
- 15 cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo de cicloalquilo contiene opcionalmente, cuando sea posible, hasta 2 enlaces dobles ;y en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo y NR⁴³R⁴⁴;
- heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico, no aromático de 3 a 9 miembros enlazado a C o enlazado a N, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene:
- 20 1 o 2 átomos de NR⁴⁵, o
- un átomo de N, o
- un átomo de N y un NR⁴⁵, o
- un átomo de N, un NR⁴⁵ y un S(O)_p o un átomo de O, o
- un átomo de N y un S(O)_p o un átomo de O, o
- 25 un átomo de S, o
- un átomo de O;
- que contiene opcionalmente, cuando sea posible, 1 o 2 enlaces dobles; y opcionalmente sustituido en el carbono con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo, NR⁴⁶R⁴⁷ y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por arilo, (C₁-C₆)alcoxi u OH; y en donde cada grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con (C₁-C₆)alcoxi (el cual a su vez puede ser opcionalmente sustituido por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquilo, OH, CF₃ y halo;
- 30 arilo es un anillo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho arilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁴⁸R⁴⁹;
- 35 heteroarilo es un anillo aromático de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene de 1 o 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR⁵⁰, o un átomo de de NR⁵⁰ y uno de S o un átomo de O. o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁵¹R⁵²;
- 40 R⁴⁵ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, C(O)(C₁-C₆)alquilo, C(O)O(C₁-C₆)alquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, heterocicloalquilo y NR²⁹R³⁰; y en donde dicho C(O)O(C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo arilo;
- R⁵⁰ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquilo y NR⁵³R⁵⁴;
- 45 R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ y R⁵⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para compuestos de fórmula (IB), las realizaciones de la invención incluyen aquellos en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definió aquí anteriormente en las realizaciones de la invención concerniente a compuestos de fórmula (I).

5 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IC):



en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃, y CN;

10 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, OH, NR⁸R⁹, CF₃, CN, arilo, heteroarilo y CONR¹⁰R¹¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo y dicho (C₁-C₆)alcoxi son, independientemente, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, (C₁-C₃)alcoxi, NR¹²R¹³, S(O)_pR⁵⁵ y halo;

R^5 se selecciona de H, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (CR¹⁴R¹⁵)mNR¹⁶R¹⁷, S(O)_pR¹⁶, SO₂NR¹⁶R¹⁷, CH₂R¹⁶ y OR¹⁶;

15 R^6 se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo y arilo; en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por halo o OH;

R^7 se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalquilo y arilo;

20 o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR¹⁸, S y O; R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR¹⁹, S y O;

R^{14} y R^{15} son seleccionados de H y (C₁-C₆)alquilo; o R^{14} y R^{15} junto con el carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo (C=O);

25 R^{16} se selecciona de H, arilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y



en donde dicho (C₃-C₇)cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

30 R^{17} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y NR²⁰R²¹;

R^{22} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos R^{28} ; y en donde dicho arilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃ y OH;

- R^{23} se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo;
- o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un (C₃-C₇)cicloalquilo o heterocicloalquilo ring;
- X es un enlace o un grupo (CR²⁴R²⁵)_n;
- R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, heterocicloalquilo y NR³⁹R⁴⁰;
- 5 o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo;
- Z es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está sustituido con R^{26} y R^{27} ;
- R^{26} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, arilo, O-arilo, halo, heterocicloalquilo, O-heterocicloalquilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ y CONR³⁴R³⁵, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo o dicho (C₁-C₆)alcoxi puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, heterocicloalquilo o NR³⁴R³⁵;
- 10 R^{27} se selecciona de H, halo y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo;
- o R^{26} y R^{27} juntos pueden formar un grupo metilenodioxi, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo;
- 15 cada ocurrencia de R^{28} se selecciona independientemente de NR²⁹R³⁰, halo, CH₂CF₃, CF₃, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OR³⁶, COOR⁴², CONR³¹R³² y SO₂NR³⁷R³⁸;
- R^{29} y R^{30} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, SO₂R⁴¹ y C(O)R⁴¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con, OH, NR⁵⁶R⁵⁷ o heterocicloalquilo;
- R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo; o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR³³, S y O; R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH, halo, (C₁-C₆)alcoxi, NR⁵⁸R⁵⁹ y heterocicloalquilo; o R^{34} y R^{35} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros;
- 20 R^{36} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo;
- R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;
- m es 0 o 1;
- 30 n es 1 o 2;
- cada ocurrencia de p se selecciona independientemente de 0, 1 o 2;
- cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo de cicloalquilo contiene opcionalmente, cuando sea posible, hasta 2 enlaces dobles; y
- 35 en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo y NR⁴³R⁴⁴;
- heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico, no aromático de 3 a 9 miembros enlazado a C o enlazado a N, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene:
- 1 o 2 átomos de NR⁴⁵, o
- un átomo de N, o
- 40 un átomo de N y un NR⁴⁵, o
- un átomo de N, un NR⁴⁵ y un S(O)_p o un átomo de O, o
- un átomo de N y un S(O)_p o un átomo de O, o

un átomo de S, o

un átomo de O;

5 que contiene opcionalmente, cuando sea posible, 1 o 2 enlaces dobles; y opcionalmente sustituido en el carbono con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, sustituyente bivalente -OCH₂CH₂O- (en donde los átomos de oxígeno terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), sustituyente bivalente -CH₂NHCH₂- (en donde los átomos de carbono terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), un grupo tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienilo, y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por arilo, (C₁-C₆)alcoxi u OH; y en donde cada grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con (C₁-C₆)alcoxi (el cual a su vez puede ser opcionalmente sustituido por NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquilo, OH, CF₃ y halo;

arilo es un anillo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho arilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁴⁸R⁴⁹;

15 heteroarilo es un anillo aromático de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene de 1 o 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR⁵⁰, o un átomo de de NR⁵⁰ y uno de S o un átomo de O, o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁵¹R⁵²;

20 R⁴⁵ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, C(O)(C₁-C₆)alquilo, C(O)O(C₁-C₆)alquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, heterocicloalquilo y NR²⁹R³⁰; y en donde dicho C(O)O(C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

R⁵⁰ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquilo y NR⁵³R⁵⁴;

R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸ y R⁵⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

25 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Para compuestos de fórmula (IC), las realizaciones de la invención incluyen aquellos en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definió aquí anteriormente en las realizaciones de la invención concerniente a compuestos de fórmula (I).

30 En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) que tiene una cifra pIC₅₀ de p38 alfa de 5.0 o mayor.

En otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) que tiene una cifra pIC₅₀ de p38 alfa de 6.0 o mayor.

En aún otra realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) que tiene una cifra pIC₅₀ de p38 alfa de 7.0 o mayor.

35 En una realización aún adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) que tiene una cifra pIC₅₀ de p38 alfa de 8.5 o mayor.

En el contexto de las realizaciones anteriores, las cifras pIC₅₀ de p38 alfa se determinan de acuerdo con el ensayo de la enzima p38 alfa descrita aquí más adelante.

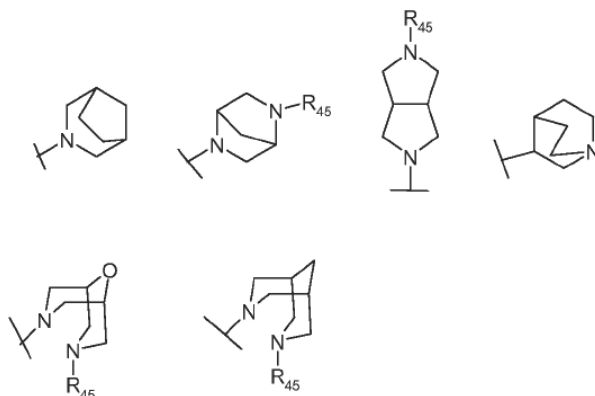
Definiciones

40 A menos que se indique otra cosa, halo se selecciona de Cl, F, Br e I;

45 Cicloalquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopenteno, ciclopenta-1,3-dieno, ciclohexeno y ciclohexa-1,4-dieno (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente). Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados, cuando se fusionan con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente).

Heterocicloalquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo,

morfolinilo, morfolinilo N-metil morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-1-óxido, tiomorfolinilo-1,1-dióxido, N-metilpiperazinilo, azepinil oxazepinilo, diazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y



- 5 (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados, cuando se fusionan con arilo o heteroarilo, incluyen 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazopirazina, tetrahidroimidazopiridina e indolinilo (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente).

Arilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente).

- 10 Heteroarilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente).

- 15 A menos que se indique otra cosa los grupos alquilo, alcoxi, alqueniilo y alquinilo que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser ramificados o no ramificados. Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de grupos alqueniilo adecuados incluyen 1,1-etilenilo, 1,2-etilenilo, 1,1-propilenilo, 1,2-propilenilo, 1,3-propilenilo y 2,2-propileno. Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen prop-1-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo y hex-1-inilo.

El término enlazado a C tal como un "heterocicloalquilo enlazado a C", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido a través de un átomo de carbono.

El término enlazado a N, tal como un heterocicloalquilo enlazado a N, significa que el grupo heterocicloalquilo está unido a través de un átomo de nitrógeno.

- 25 "Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, sales de adición básica farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, maleatos, fumaratos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y similares.
- 35 En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, especialmente ácidos carboxílicos y sulfónicos, que incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, butirato, canforato, canforsulfonato, camsilato, citrato, p-clorobencenosulfonato, ciclopentato, 2,5-diclorobesilato, digluconato, edisilato, esilato, fumarato, formiato, gluconato, glucoheptanoato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hipurato, sulfonato de 2-hidroxietano, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, pivalato, sacarina, salicilato, estearato, succinato, tartrato, trans-cinamato, trifluoroacetato, xinafoato, xilato (ácido p-xileno-2-sulfónico), undecanoato; y de ácidos inorgánicos
- 40

tales como bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfóricos y sulfónicos.

Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden todavía ser valiosas como intermediarios.

Hemisales de ácidos y bases también pueden ser formadas, por ejemplo sales de hemisulfato y de hemicalcio.

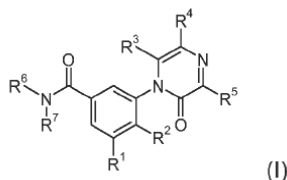
- 5 Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection y Use" by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

10 "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para la formación de profármacos se describen en 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) y in F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987).

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" es usado aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" es empleado cuando el solvente es agua.

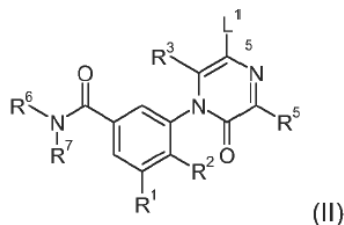
- 15 Cuando existen compuestos de la invención en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitadas a formas *cis-* y *trans-*, las formas *E* y *Z*, *R-*, *S-* y meso-, formas ceto, y enol. A menos que se indique lo contrario una referencia a un compuesto particular incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado, tales isómeros pueden ser separados de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización).
- 20 Cuando sea proceda tales isómeros pueden ser preparados mediante la aplicación de la adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

La persona experimentada reconocerá que los compuestos de la invención pueden ser preparados, de manera conocida, en una variedad de formas. Las rutas siguientes son meramente ilustrativas de algunos de los métodos que pueden ser empleados para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



- 25 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable el cual comprende la funcionalización del compuesto de fórmula (II) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en la reivindicación 1 y L^1 es un grupo saliente, típicamente halógeno, y, opcionalmente, llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

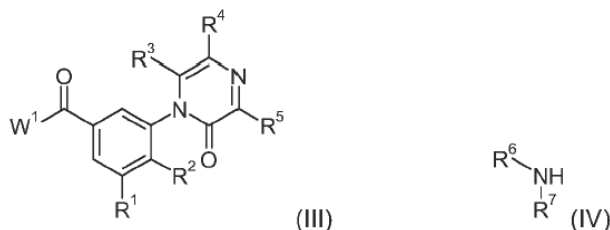
- 30 (i) convertir el compuesto a otro compuesto de fórmula (I);
- (ii) formar unas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.



- 35 La funcionalización de la posición C^5 del anillo de 2(1H)-pirazinona del compuesto de fórmula (II) puede involucrar la formación de un enlace CH, CC, CN, CS o CO. La reacción puede ser catalizada por un metal de transición tal como paladio o cobre y realizada convenientemente en un solvente orgánico tal como tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etilo, N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, tert-butóxido

de sodio y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 200°C. En las reacciones de deshalogenación, pueden usarse agentes reductores tales como gas hidrógeno, formiato de sodio, formiato de amonio, ácido fórmico, 1,3- o 1,4-ciclohexadieno. Típicamente, cuando R⁴ es H, puede ser utilizado formiato de amonio en etanol en la presencia de N,N-diisopropiletilamina.

- 5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) en donde W¹ representa un grupo saliente (por ejemplo hidroxilo, alcoxi, aciloxi o halógeno) con un compuesto de fórmula (IV).



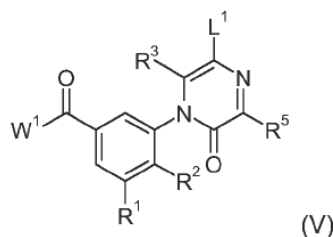
- 10 Típicamente, si el compuesto (III) está en una forma de éster tal como metilo o etil éster, la reacción puede llevarse a cabo por tratamiento de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en la presencia de un haluro de organomagnesio, típicamente cloruro de iso-propilmagnesio o bromuro de ciclopentilmagnesio, o trialquilaluminio en un solvente anhidro adecuado tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, desde -78°C hasta la temperatura ambiente (25°C).
- 15 Alternativamente, la reacción de (III) y (IV) se puede realizar bajo condiciones térmicas en un solvente orgánico o diluyente adecuado, por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona a temperatura elevada, por ejemplo en el rango de 40 a 130°C.

- En el caso donde W¹ es OH, el ácido carboxílico se puede convertir primero en un haluro de ácido por tratamiento con un haluro de oxalilo a una temperatura entre -5°C y 35°C en un solvente inerte tal como diclorometano. Típicamente, el haluro de ácido se trata entonces con la amina de fórmula (IV) en un solvente inerte tal como diclorometano en la presencia de una base no nucleofílica tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina; o, cuando W¹ es OH, el ácido carboxílico se puede convertir primero en otro derivado reactivo adecuado de fórmula (III), por ejemplo, un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster, formado por reacción con un alcohol en la presencia de ácido o base; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como pentafluorofenol, con un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol tal como N-hidroxibenzotriazol;
- 20
- 25

o, el ácido de fórmula (III, W¹ = OH) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula (IV) en la presencia de un agente de acoplamiento de amida tal como diciclohexilcarbodiimida, Pybop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato metanaminio) o PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio).

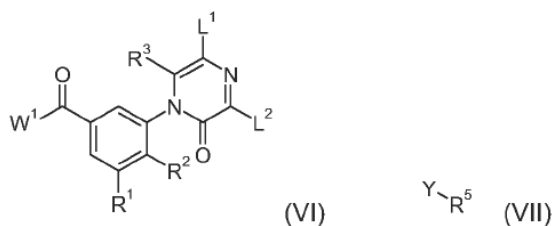
- 30 Si el compuesto (III) es una forma de ácido, tales compuestos se pueden preparar por hidrólisis del éster correspondiente bajo condiciones básicas (por ejemplo, tratamiento con hidróxido de litio en una mezcla de metanol-agua), hidrogenolítica (por ejemplo tratamiento con hidrógeno en un solvente apropiado en la presencia de paladio sobre carbón) o condiciones ácidas (por ejemplo, el tratamiento con HBr al 48% o ácido trifluoroacético).

- Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (V) en donde W¹ representa un grupo saliente (por ejemplo hidroxilo, alcoxi, aciloxi o halógeno), R¹, R², R³ y R⁵ como se define en la fórmula (I) y L¹ es un grupo saliente, típicamente halógeno, utilizando los métodos descritos para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III).
- 35



- 40 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar convenientemente a partir del compuesto de fórmula (V) en donde W¹ representa el grupo alcoxi y R¹, R², R³, R⁵ y L¹ son como se definen anteriormente,

utilizando los métodos descritos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (II).



5 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar convenientemente a partir del compuesto de fórmula (VI), en donde L¹ y L² son grupos salientes, típicamente halógeno, y R¹, R², R³ son como se define anteriormente y W¹ en un grupo alcoxi, por sustitución aromática nucleofílica selectiva del grupo saliente L₂ con una variedad de nucleofílicos de fórmula (VII) en donde Y representa hidrógeno (por ejemplo, en aminas, anilinas, alcoholes, fenoles, tioalcoholes, tiofenoles) o un metal (por ejemplo, en cianuros, reactivos de Grignard). La reacción puede realizarse en un adecuado solvente orgánico tal tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, tert-butóxido de sodio, hidruro de sodio y a una temperatura en el rango , por ejemplo, de -78 a 200°C, lo más conveniente a temperatura ambiente (25°C). En el caso donde R⁵ es (CR¹⁴R¹⁵) mNR¹⁶R¹⁷ en donde R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son como se define en la reivindicación 1 y m = 0, la reacción se lleva a cabo típicamente en tetrahidrofurano a temperatura ambiente o elevada en presencia de una amina terciaria tal como N, N-diisopropiletilamina.

10

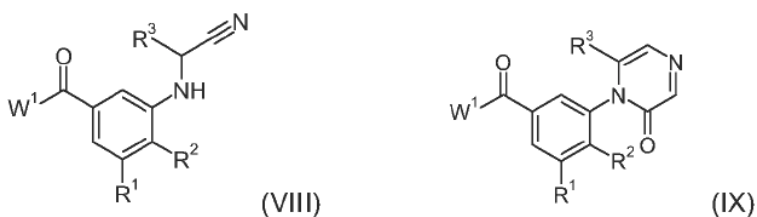
15

Además, los compuestos de fórmula (V) donde R⁵ arilo, heteroarilo, alqueno, alquino o CH₂R¹⁶, en donde, R¹⁶ es tal como se define en la reivindicación 1, se puede preparar en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición (por ejemplo, Suzuki, Negishi, Kumada, Stille, Sonogashira, Hiyama o reacciones de acoplamiento cruzado de Heck) del compuesto de fórmula (VI) y de fórmula (VII), tales como alquenos, alquinos, ácidos bórico y ésteres de los mismos, estannanos y silanos. La reacción se puede realizar en un solvente orgánico tal tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, tert-butóxido de sodio, hidruro de sodio y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 150°C.

20

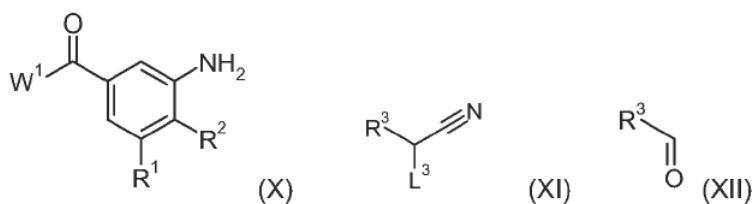
25

En otro método, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) en donde R¹, R², R³ son como se definió anteriormente y W¹ en un grupo alcoxi, por tratamiento con reactivos de halogenación adecuados, tales como N-halosuccinimida en la presencia de una base como carbonato de sodio y un solvente adecuado tal como, por ejemplo, N, N-dimetilformamida.

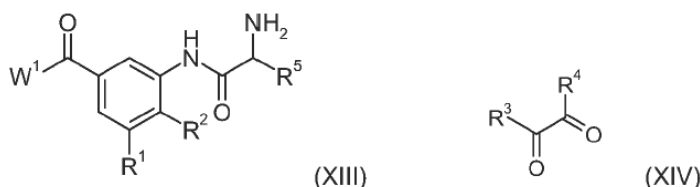


30 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar convenientemente por tratamiento del compuesto de fórmula (VIII) o una sal del mismo, en donde R¹, R², R³ son como se definió anteriormente y W¹ es un grupo alcoxi, con los haluros de oxalilo correspondientes tales como oxalilo bromuro o cloruro de oxalilo en un solvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo, opcionalmente en la presencia de sal adecuada tal como, por ejemplo, bromuro de tetraetilamonio y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20 a 200°C. Típicamente, la reacción se lleva a cabo con bromuro de oxalilo en 1,2-diclorobenceno a 100°C.

35

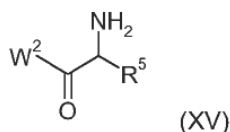


Los compuestos de fórmula (VIII), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente y W^1 es un grupo alcoxi se pueden preparar convenientemente por tratamiento del compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (XI) en donde L^3 es un grupo saliente, típicamente halógeno, y es como se definió anteriormente. La reacción puede realizarse en la presencia de una base no nucleofílica, tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de sodio, en un solvente inerte, tal como tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, 1,2 -dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 150°C, preferiblemente en tetrahidrofurano en la presencia de N, N-diisopropiletilamina a reflujo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar en reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XII), en donde R^3 es como se definió anteriormente, y cianuros tales como, por ejemplo cianuro de sodio, cianuro de potasio o cianuro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo, ácido acético, metanol, etanol, agua, acetona, tolueno, opcionalmente en la presencia de ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluorometanosulfónico, sulfato de magnesio, cloruro de níquel, cloruro de zinc y a una temperatura en el rango de, por ejemplo, de 0 a 200°C, más convenientemente a temperatura ambiente (25°C).



Los compuestos de fórmula (III) también se pueden preparar convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula (XIII), en donde R^1 , R^2 , R^5 son como se definió anteriormente y W^1 es un grupo alcoxi, con un compuesto de fórmula (XIV), en donde R^3 y R^4 son como se definió anteriormente, en la presencia de una base en un solvente orgánico adecuado tal como por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (IX), en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente y W^1 es un grupo alcoxi o alquilamino se pueden preparar de manera similar por tratamiento de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 en H.



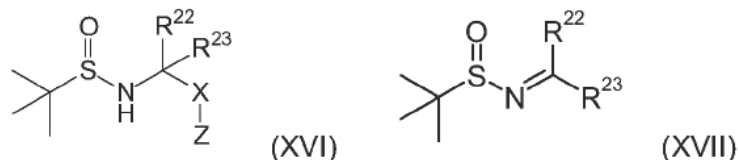
Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse convenientemente a partir de un compuesto de fórmula (X) y un derivado de aminoácido correspondiente (XV), en donde R^5 es definido aquí anteriormente, y W^2 es el grupo hidroxilo o alcoxi, en las reacciones de acoplamiento de amida estándar usando los métodos descritos para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III).

Compuestos homoquirales de fórmula (VII), en donde R^5 es $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ donde $m = 0$, $R^{17} = H$ y R^{16} es como se define en la reivindicación 1, puede ser convenientemente preparado a partir de un compuesto de fórmula (XVI) en donde Z, X, R^{22} y R^{23} son como se define en la reivindicación 1 por tratamiento con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un solvente orgánico adecuado, tal como por ejemplo metanol, etanol o 1,4-dioxano y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 100°C, lo más convenientemente a temperatura ambiente (25°C). Típicamente, la reacción se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano/metanol a temperatura ambiente (25°C).

Los compuestos de fórmula (XVI) en donde Z, X, R^{22} y R^{23} son como se define en la reivindicación 1, pueden prepararse convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un derivado adecuado de un compuesto de fórmula (XVIII), en donde Z y X son como se define en la reivindicación 1 y M es un metal (por ejemplo, magnesio, aluminio, cerio, litio, indio) o metaloide (por ejemplo boro) en un solvente adecuado, tal como por

ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano o diclorometano y opcionalmente en la presencia de un catalizador de metal apropiado, tal como por ejemplo bis(acetonitrilo) [(1,2,5,6-η)-1,5-ciclooctadieno]-rodio, tetrafluoroborato y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -78 a 100°C. Típicamente, la reacción se lleva a cabo con reactivos de Grignard en diclorometano a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -40 a 0°C.

5



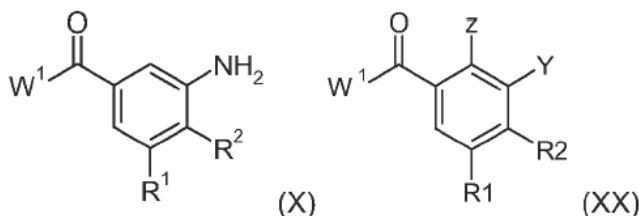
El compuesto de fórmula (XVII) en donde R^{22} y R^{23} son como se define en la reivindicación 1 puede ser convenientemente preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con una sulfinimina adecuada en un solvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, en la presencia de un agente deshidratante adecuado, tal como por ejemplo de titanio (IV) etóxido, sulfato de cobre (II), sulfato de sodio (I) y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 100°C, lo más convenientemente a temperatura ambiente (25°C). Típicamente, la reacción se lleva a cabo con (R) o (S) 2-metil-2-propanosulfinamida en la presencia de etóxido de titanio (IV) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente (25°C).

10



Los compuestos de fórmula (IV), (VII), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XIX) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura, o se pueden preparar usando técnicas conocida por los expertos en el arte.

15



Los compuestos de fórmula (X), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente (en particular, $R^1 = F$ y $R^2 = Me$) y w^1 es un grupo alcoxi se pueden preparar convenientemente por reducción del compuesto de fórmula (XX) donde $Z =$ hidrógeno, cloro, bromo o yodo, y $Y =$ nitro, nitroso o amino. Agentes reductores típicos incluyen, por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de sodio, formiato de amonio, ácido fórmico, 1,3- o 1,4-ciclohexadieno. Típicamente, la reacción se puede ser catalizada por un metal de transición tal como paladio y convenientemente realizada en un solvente orgánico tal como, pero no limitado por, tolueno, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano y opcionalmente en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, potasio fosfato, hidróxido de sodio y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 200°C. Preferiblemente cuando $R^1 = F$ y $R^2 = Me$ y $W^1 = OMe$, $X = Cl$ y $Y =$ nitro la reacción se lleva a cabo usando Pd/C y, o bien el gas de hidrógeno / N,N-diisopropiletilamina o formiato de amonio en etanol a temperaturas entre temperatura ambiente y 80°C.

20

25

Los compuestos de fórmula (XX) donde W^1 es alcoxi pueden prepararse convenientemente a partir de (XX) en donde W^1 es OH por una reacción de esterificación. Esto puede llevarse a cabo utilizando un solvente alcohólico tal como metanol o etanol por ejemplo bajo catálisis ácida. Tales ácidos pueden incluir ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o mediante la adición de clorotrimetilsilano en exceso y pueden estar a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 150°C, preferiblemente en metanol a temperatura ambiente con clorotrimetilsilano en exceso.

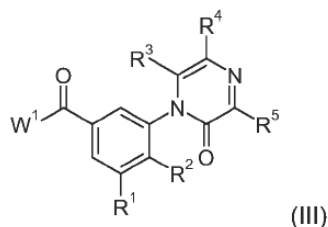
30

Los compuestos del tipo (XX) W^1 es OH, $Z = Cl$, $R^1 = F$ $R^2 = Me$ son conocidos en la literatura (tal como DE 3441788), o puede prepararse usando técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica.

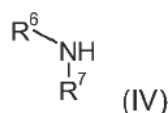
35

Esta ruta ofrece ventajas significativas sobre rutas alternativas de la literatura las cuales proceden a través de sales de diazonio nitroarilo potencialmente explosivas (J Chem Soc 1960, 672-6).

- 5 En una realización, la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se definió aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III):



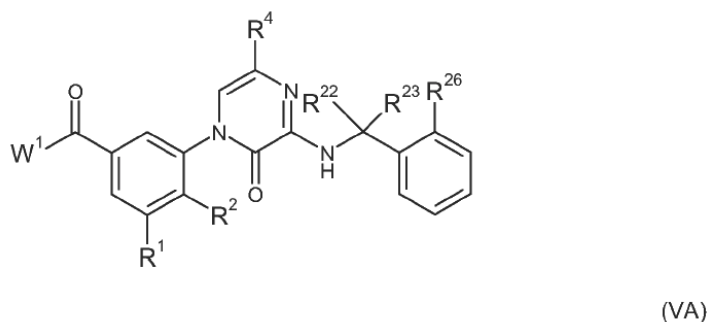
en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió en la fórmula (I) y W¹ es un grupo saliente; con un compuesto de fórmula (IV):



- 10 en donde R⁶ y R⁷ son como se definió en la fórmula (I).

15 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, carboxi o amino en los reactivos de partida o compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede involucrar a una determinada etapa de protección con y/o la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) y "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994). Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable usando métodos convencionales.

20 Algunos de los compuestos intermediarios utilizados en la preparación de compuestos de la fórmula (I) son en sí mismos compuestos nuevos. De acuerdo con lo anterior, en una realización, la presente invención provee además un compuesto de fórmula (VA) o una sal del mismo



en donde:

- 25 W¹ es OH o (C₁-C₄)alcoxi;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;
 R⁴ es H o Br;
 R²² y R²³ representan cada uno independientemente metilo, o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un anillo ciclopropilo; y

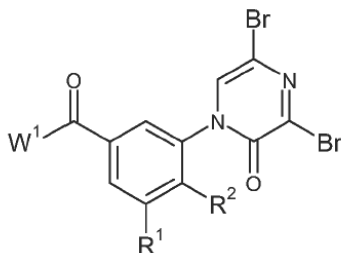
R²⁶ se selecciona de OH, OCH₂Ph u OCH₂CH₂Cl.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (VA), o una sal del mismo, en donde W¹ es OH o OMe; R¹ es H o F; R² es metilo; R⁴ es H o Br;

5 R²² y R²³ representan cada uno independientemente metilo, o R²² y R²³ junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un anillo ciclopropilo; y

R²⁶ es seleccionado de OH, OCH₂Ph u OCH₂CH₂Cl.

En otra realización la presente invención provee adicionalmente un compuesto de fórmula (VIA) o una sal del mismo



(VIA)

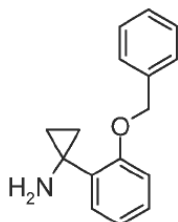
en donde:

10 W¹ es OH o (C₁-C₄)alcoxi; y

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F.

En una realización, la presente invención provee un compuesto de fórmula (VIA), o una sal del mismo, en donde W¹ es OH o OMe; R¹ es H o F; y R² es metilo.

En otra realización la presente invención provee el compuesto (XXI), o una sal del mismo,



(XXI).

15 Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como inhibidores de p38 quinasa. Las enfermedades y condiciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo asma
 20 bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la aspirina y los inducidos por NSAID) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente y persistente y de todos los niveles de gravedad, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia
 25 antineoplásica e infección crónica, incluyendo la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de un trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye tratamiento de la tos crónica asociada con enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. huesos y articulaciones: artritis asociados con o incluyendo la osteoartritis/osteoartritis, tanto primarias como secundarias, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar y dolor de espalda y cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otros trastornos óseos y artropatías relacionadas con infecciones tales como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo la gota urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil que incluye artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; dolor lumbar; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre de hibernación familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgias inducidas por fármacos, tendonitis y miopatías;
3. dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesión o enfermedad [por ejemplo lesión deportiva]: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tales como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritits, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófica, pioderma gangrenoso, sarcoidosis de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa y no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por los fármacos, incluyendo erupciones fijas por fármacos;
5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas;
6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, que incluye reflujo; eosinofílica gastroenteritis, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos las cuales pueden tener efectos remotos desde el vientre (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);
7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis que incluye cistitis (intersticial) aguda y crónica y úlcera de Hunner; aguda y crónica uretritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; Enfermedad de Peyronie; disfunción sexual (tanto masculina como femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico, por ejemplo, el trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;
10. CNS: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia gravis; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, bien sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor que surge de invasión por cáncer y tumores, síndromes de dolor neuropático incluyendo diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones de sistema nervioso central y periférico de enfermedades malignas, procesos infecciosos o autoinmunes;
11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, síndrome de antifosfolípidos;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de deficiencia inmune adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásticos;

- 5 13. cardiovasculares: aterosclerosis, que afectan la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide del miocardio; lesiones por reperfusión isquémicas; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo infectivas (por ejemplo sífilítica); vasculitis, trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas;
14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestinos y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y enfermedades malignas que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastáticas y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y,
- 10 15. tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el vientre, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.
- 15 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee además un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia .
- En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.
- 20 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.
- La presente invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se ha definido aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).
- 25 La presente invención también provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la COPD.
- La presente invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se ha definido aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.
- 30 La presente invención también provee un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de asma.
- 35 Con el fin de usar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.
- Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención tal como se ha definido aquí anteriormente y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica, por ejemplo, comprende de 0.05 a 99% en peso (por ciento en peso), tal como 0.05 a 80% en peso, por ejemplo de 0.10 a 70% en peso, tal como de 0.10 a 50% en peso, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.
- 40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de manera estándar para el estado de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos fines, los compuestos de esta invención se pueden formular por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones de polvo seco, comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones acuosas o aceitosas o suspensiones, (lípidos) emulsiones, polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y solución o suspensiones acuosas inyectables estériles u oleosas.
- 45 Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula, que contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.
- 50

5 En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, inyección subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mg kg^{-1} a 100 mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el rango de 0.1 mgkg^{-1} a 20 mgkg^{-1} de esta invención, administrándose la composición de 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular se puede administrar por medio de una inyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua durante un período de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria, la cual es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, administrándose la composición de 1 a 4 veces por día.

10 Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración por inhalación, siendo la inhalación un método particularmente útil para administrar los compuestos de la invención en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma. Cuando se administra por inhalación, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar de manera efectiva a dosis en el rango de mg, por ejemplo de 0.1 a 500 μg , de 0.1 a 50 μg , de 0.1 a 40 μg , de 0.1 a 30 μg , de 0.1 a 20 μg , 0.1 a 10 μg , de 5 a 10 μg , de 5 a 50 μg , de 5 a 40 μg , de 5 a 30 μg , de 5 a 20 μg , de 5 a 10 μg , de 10 a 50 μg , de 10 a 40 μg de 10 a 30 μg , o 10 a 20 μg de ingrediente activo.

En una realización de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual es formulado para la administración inhalada.

20 Cuando se administra por inhalación, los dispositivos de inhalación de dosis medida se pueden usar para administrar el ingrediente activo, dispersado en un propelente adecuado y con o sin excipientes adicionales, tales como etanol, surfactantes, lubricantes o agentes estabilizantes. Los propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburo, clorofluorocarbono e hidrofluoroalcano (por ejemplo, heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de tales propelentes. Los propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales se puede usar solo o en combinación con otros propulsores y/o surfactantes y/o otros excipientes. También se pueden emplear suspensiones acuosas nebulizadas o, preferiblemente, soluciones, con o sin un pH adecuado y/o ajuste de la tonicidad, ya sea como una dosis unitaria o formulaciones de dosis múltiples.

25 Se pueden usar inhaladores de polvo seco para administrar el ingrediente activo, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el último caso, bien sea como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser de dosis única o de dosis múltiple y se puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

Son bien conocidos inhaladores de dosis medida, nebulizadores y dispositivos inhaladores de polvo seco y una variedad de tales dispositivos están disponibles.

35 La invención se refiere además a terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra simultáneamente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de uno o más de las condiciones mencionadas.

40 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitado a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención puede combinarse con agentes listados a continuación.

45 Agentes antiinflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante NSAID), incluyendo inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 bien sea aplicados tópicos o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (bien sea administrados por ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxicloraquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereina; terapias intraarticulares tales como ácido hialurónico y derivados; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

55 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquinas tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo interferones alfa-, beta- y gamma; factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) que incluyen IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tal como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del

receptor de TNF, incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular, tales como pentoxifilina.

Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal dirigido a linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aILI6R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

5 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función del receptor de quimiocina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

10 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), esto es, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazona; un metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianoftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

20 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionados del grupo consistente de la fenotiazin-3-1 tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantanina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

30 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de la histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

35 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor gastroprotector de histamina tipo 2.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

40 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

45 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico que incluye un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

50 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un agonista beta-adrenérgico (incluyendo subtipos 1-4 de receptor beta) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

5 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPAR.

La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

10 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio, sistémico o tópicamente aplicado, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa tal como nevirapina o efavirenz.

20

25 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador beta adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre, tales como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación de plaquetas.

30 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco contra el Parkinson (tales como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tales como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tales como Tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la retoma de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco contra el Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

35 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o de acción periférica (por ejemplo un opioide o un derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado parenteral o tópicamente (incluyendo inhalado), tal como lignocaína o un derivado de la misma.

40 Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con un agente antiosteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

45 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa a, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinina-B1. o B2.; (x) agente contra la gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos por ejemplo el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) taquicinina NK1 o

55 antagonista del receptores de NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la

elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores de tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención también se puede utilizar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, tal como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide de vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), regulador del descenso de receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5α-reductasa tales como finasteride ;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células de cáncer (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función receptora del activador de plasminógeno uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 [C225]) cetuximab, un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o una inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el factor de crecimiento celular endotelial antivascuales bevacizumab, un compuesto divulgado en la WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de integrina αvβ3 o una angiostatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en la WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente utilizado en una metodología de terapia genética, por ejemplo metodología para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, metodologías GDEPT (terapia con profármaco de enzimas dirigidas a genes) tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y metodologías para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia genética de resistencia a fármacos múltiples; o

(ix) un agente utilizado en una metodología inmunoterapéutica, por ejemplo metodologías ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o actor estimulante de colonias granulocitos - macrófago, metodologías para disminuir la energía de las células T, metodologías que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que utilizan líneas celulares de tumores transfectados con citoquinas, y metodologías que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

En una realización adicional, la presente invención provee un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) tal como se ha descrito aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de: -

- un inhibidor de fosfodiesterasa
 - un agonista del adrenoceptor β_2 .
 - un modulador de la función del receptor de quimioquinas
 - un inhibidor de la proteasa
- 5
- un agonista del receptor de glucocorticoides esteroideal
 - un agente anticolinérgico, y un
 - un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideal.

10 El producto farmacéutico de acuerdo con esta forma de realización puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica que comprende el primero e ingredientes activos adicionales en mezcla. Alternativamente, el producto farmacéutico puede ser, por ejemplo, comprender el primero e ingredientes activos adicionales en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente en necesidad del mismo.

El producto farmacéutico de esta realización es de uso particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

15 Ejemplos de un inhibidor de la fosfodiesterasa que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Los ejemplos incluyen los compuestos

(Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil-2-[4-(2-indaniloxi-5-metoxi-2-piridil]propenonitrilo, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-3-carboxamida (CI-1044),

20 3-((benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-N-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indol-2-carboxamida, (1S-exo)-5-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (Atizoram),

N-(3,5,dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281), β -[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),

N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida

25 Ácido (CI-1018), cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast),

8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina),

N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),

5-((3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilideno)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),

2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),

30 2-((2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il metanosulfonato (Lirimilast),

(-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),

(-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),

3-((ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil-4-(difluorometoxi)benzamida (Roflumilast),

35 el N-óxido de Roflumilast,

ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast),

2,3,6,7-tetrahidro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (trequinsina) y

3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purina-6-amina (V-11294A).

Ejemplos de un agonista β 2-adrenérgico que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo como sulfato), formoterol (por ejemplo como fumarato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por ejemplo, como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista β 2-adrenérgico de esta realización puede ser un β 2-agonistas de acción prolongada, por ejemplo salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), formoterol (por ejemplo como fumarato), bambuterol (por ejemplo como clorhidrato), carmoterol (TA 2005, identificado químicamente como 2 (1H)Quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]-monoclorhidrato, [R-(R*, R*)] también identificado por Chemical Abstract Service Registry Número 137888-11-0 y divulgado en la patente de los Estados Unidos No. 4,579,854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida por ejemplo 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino]hexil]oxi)-butil)-bencenosulfonamida tal como se divulgan en la WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida por ejemplo 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil)amino]-hexil]oxi)butil)bencenosulfonamida tal como se divulgan en la WO 2002/88167, agonistas del receptor de arilo anilina tal como se divulgan en la WO 2003/042164 y la WO 2005/025555, derivados de indol tal como se divulgan en la WO 2004/032921, en la US 2005/222144, compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

Ejemplos de un modulador de la función receptora de quimioquinas que puede ser utilizado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR¹.

Ejemplos de un inhibidor de la proteasa que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos o un inhibidor de MMP12.

Ejemplos de un agonista del receptor de glucocorticoides esteroidales que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (por ejemplo, como éster de propionato), mometasona (por ejemplo como éster de furoato), beclometasona (por ejemplo, como 17-propionato o 17,21-ésteres de dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como por ejemplo etabonato), etiprednol (como por ejemplo dicloacetato), triamcinolona (por ejemplo, como acetónido), flunisolida, zoticasone, flumoxonide, rofleponida, butixocort (por ejemplo, como éster de propionato), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres de esteroides por ejemplo S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres de esteroides de acuerdo con la DE 4129535, esteroides de acuerdo con la WO 2002/00679, WO 2005/041980, o esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

Ejemplos de un agente anticolinérgico que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen, por ejemplo, un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista de M3), por ejemplo ipratropio (por ejemplo como bromuro), tiotropio (por ejemplo como bromuro), oxitropio (por ejemplo como bromuro), tolterodina, pirenzepina, telenzepina, bromuro de glicopirronio (tales como bromuro de R,R-glicopirronio o una mezcla de bromuro de R,S y S,R-glicopirronio); mepensolato (por ejemplo, como bromuro), un derivado de quinuclidina como bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano tal como se divulga en la US 2003/0055080, derivados de quinuclidina tal como se divulga en la WO 2003/087096 y la WO 2005/115467 y la DE 10050995; o GSK 656398 o 961081 GSK.

Ejemplos de un modulador de un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroidales que puede ser utilizado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen los descritos en la WO₂006/046916.

Métodos experimentales

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

DMF *N,N*-dimetilformamida

45 DMSO dimetilsulfóxido

THF tetrahidrofurano

DMA *N,N*-dimetilacetamida

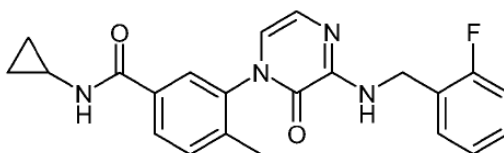
DCM diclorometano.

50 En los ejemplos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia de protones de bien sea 300 o 400 MHz. Las reacciones que fueron calentadas mediante radiación por microondas se realizaron usando un microondas CEM Discover. Ejemplos que tienen un centro quiral pueden aparecer en RMN como una mezcla de rotámeros. Los espectros MS se midieron en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard G1946A HP1100 MSD. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron

usando una columna Waters Symmetry® o Xterra® o Phenomenex Gemini® usando ácido trifluoroacético acuoso al 0.1%: acetonitrilo, amoniaco acuoso al 0.1%: acetonitrilo o acetato de amonio al 0.1%: acetonitrilo como eluyente. Las resinas SCX y NH₂ se obtuvieron de Varian Incorporated. Los nombres de los compuestos se generaron utilizando el paquete de software de nomenclatura química disponible comercialmente Index ACDLABS 8.0.

5 Ejemplo 1

N-Ciclopropil-3-[3-(2-fluoro-bencilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzamida



a) metil éster del ácido 3-[(Cianometil)amino]-4-metil-benzoico

- 10 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-amino-4-metil-benzoico (10,0 g) en tetrahidrofurano seco se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (12.6 ml) seguido por la adición de bromoacetonitrilo (5.1 mL). La reacción se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 12 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proveer el compuesto del subtítulo como un sólido (12.4 g)

MS: APCI(+ve) 178 (M+H⁺).

- 15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 7.31 (1H, dd), 7.23 - 7.17 (2H, m), 5.91 (1H, t), 4.33 (2H, d), 3.83 (3H, s), 2.17 (3H, s).

b) metil éster del ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico

- 20 A metil éster del ácido 3-[(cianometil)amino]-4-metil-benzoico (Ejemplo 1a, 5.0 g) se agregó 1,2-diclorobenceno (50 ml) y bromuro de oxalilo (11.5 ml). La reacción se calentó a 100°C durante cuatro horas antes de que los volátiles se eliminaran bajo presión reducida y el residuo se destilara azeotrópicamente dos veces con tolueno. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con diclorometano) proporcionó el compuesto del subtítulo como un sólido (7.2 g).

MS: APCI(+ve) 401/ 403/ 405 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.08 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.25 (3H, s).

c) *N*-Ciclopropil-3-[3-(2-fluoro-bencilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzamida

- 25 A una solución agitada de metil éster del ácido 3- (3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il) -4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0-1 g) en tetrahidrofurano (1 ml) dentro de un vial de microondas se agregó trietilamina (38 ml) y 2-fluorobencenometanamina (31 ml). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de ciclopropilamina (0.13 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 750 ml) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó etanol (2 ml) seguido por la adición de formiato de amonio (0.3 g) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg).
- 30 La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 60 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (58 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

- 35 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.90 - 7.85 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.35 - 7.26 (2H, m), 7.20 - 7.13 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m).

Los siguientes ejemplos 2 - 49 (Tabla 1) se prepararon y se purificaron de una forma similar al Ejemplo 1c.

Ejemplo 2

- 40 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]- benzamida

Ejemplo 3

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 4

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 5

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 6

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 7

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(metilamino)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida,

10 **Ejemplo 8**

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-(metoxipropil)amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

Ejemplo 9

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 10

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-(feniletíl)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 11

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[fenilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 12

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(fenilamino)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

20 **Ejemplo 13**

N-Ciclopropil-3-[3-[[3-(metoxifenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 14

4-metil-3-[3-[[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-(1-metilpropil)-benzamida

Ejemplo 15

25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*R*]-1-feniletíl]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 16

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*R*]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 17

N-Ciclopropil-3-[3-[[1*R*]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

30 **Ejemplo 18**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-feniletíl]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 19

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 20

N-Ciclopropil-3-[3-[[4-(metoxifenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 21

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*S*]-1-feniletil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 22

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[3-(fluorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 23

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-piridinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 24

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[3-piridinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

10 **Ejemplo 25**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 26

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(metoxifenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 27

15 3-[3-[[1*H*-Benzimidazol-2-ilmetil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Ejemplo 28

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[3-quinolinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 29

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

20 **Ejemplo 30**

N-Ciclopropil-3-[3-(3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 31

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-tienilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 32

25 3-[3-[[1,3-Benzodioxol-5-ilmetil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Ejemplo 33

N-Ciclopropil-3-[3-[[4-(fluorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 34

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

30 **Ejemplo 35**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-4-fenil-4-piperidinil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 36

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[3-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 37

N-Ciclopropil-3-[3-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 38

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[(1*R*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 39

5 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-metilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 40

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 41

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

10 **Ejemplo 42**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[4-metilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 43

3-[3-[(Ciclohexilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Ejemplo 44

15 3-[3-[[1,1'-Bifenil]-2-ilmetil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Ejemplo 45

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[4-fenoxifenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 46

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-metilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

20 **Ejemplo 47**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 48

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 49

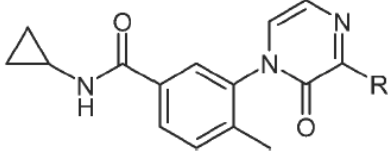
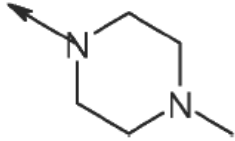
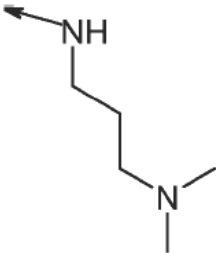
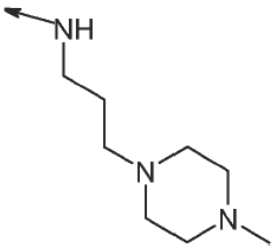
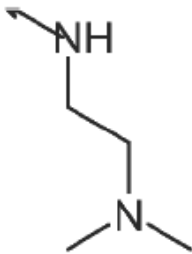
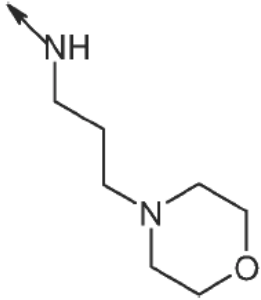
25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

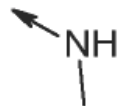
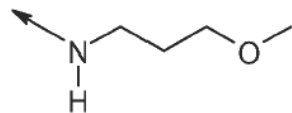
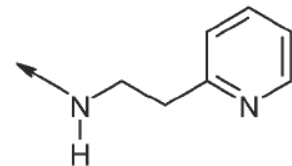
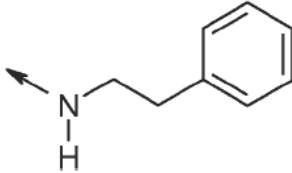
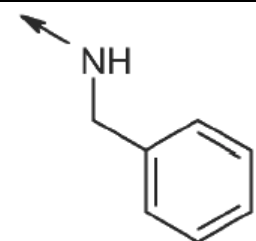
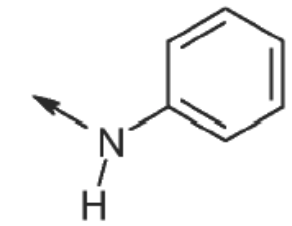
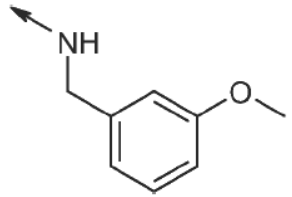
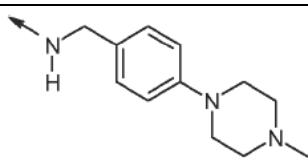
a) Se utilizó trietilamina cuando la amina estaba presente como la sal adicional (38 ml).

b) El calentamiento fue requerido para el desplazamiento inicial (120°C durante 60 minutos dentro de un horno de microondas) antes de enfriar seguido de la adición de la ciclopropilamina (0.13 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 750 ml) gota a gota.

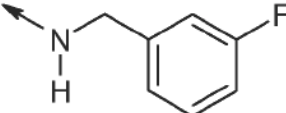
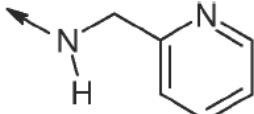
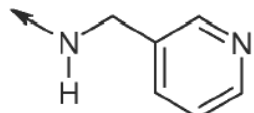
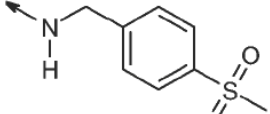
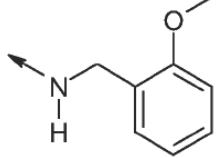
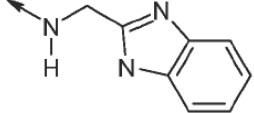
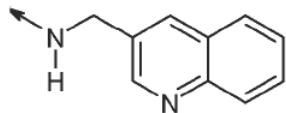
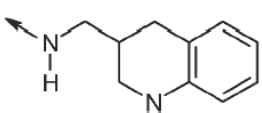
30 c) La purificación final por HPLC preparativa (columna Gemini, ácido trifluoroacético 0,1%: eluyente acetonitrilo)

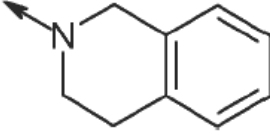
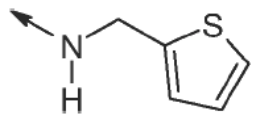
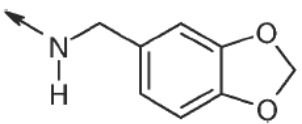
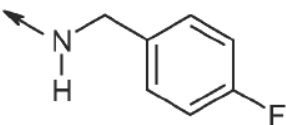
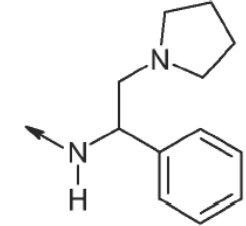
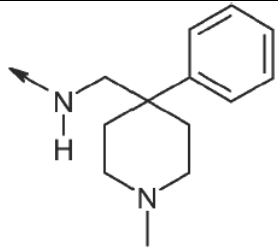
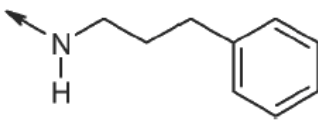
Tabla 1

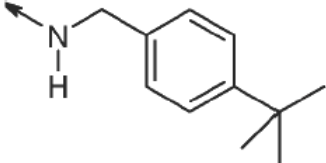
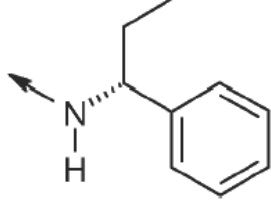
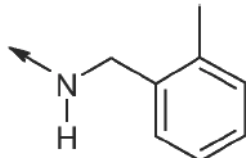
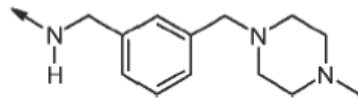
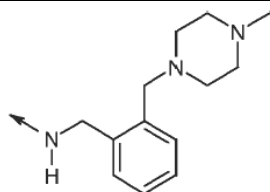
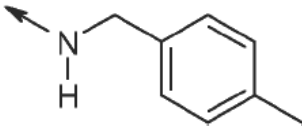
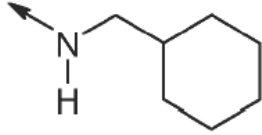
			
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
2		368	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.76 -3.64 (4H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.39 (4H, t), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
3		370	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.50 - 7.44 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43 - 3.26 (2H, m), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.26 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.69 (2H, quinteto), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
4		425	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.52 - 7.46 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43 - 3.27 (2H, m), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.43 -2.23 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.76 -1.66 (2H, m), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
5		356	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.48 -3.32 (2H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.45 (2H, td), 2.18 (6H, s), 2.10 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
6		412	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 3.58 (4H, t), 3.46 -3.28 (2H, m), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.41 -2.30 (6H, m), 2.10 (3H, s), 1.73 (2H, quinteto), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.60 -0.52 (2H, m)

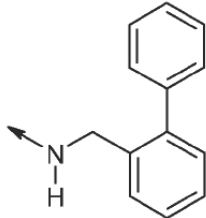
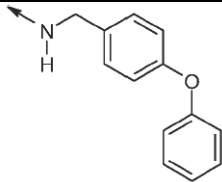
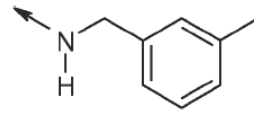
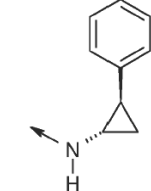
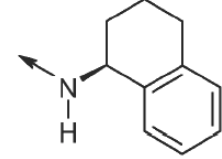
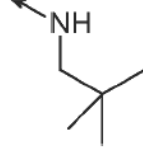
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
7		299	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.41 -7.36 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.66 (1H, d), 2.88-2.81 (4H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
8		357	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.45 -3.28 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.81 (2H, quinteto), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
9		390	8.51 -8.48 (1H, m), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 -7.68 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.24 -7.20 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.77 -3.62 (2H, m), 3.09 -3.01 (2H, m), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
10		389	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 -7.17 (6H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.64 -3.47 (2H, m), 2.94 -2.80 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.72 -0.65 (2H, m), 0.58 -0.52 (2H, m)
11		375	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.25 -7.20 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
12		361	9.27 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.02 -7.98 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.32 (2H, t), 7.04 -6.99 (2H, m), 6.96 (1H, d), 2.89 -2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72 -0.67 (2H, m), 0.59 -0.54 (2H, m)
13		405	8.43 (1H, d), 7.94 -7.84 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (1H, t), 6.92 -6.87 (2H, m), 6.84 -6.77 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
14		473	8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.76 -7.72 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.19 (2H, d), 6.89 -6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.08 (4H, t), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.43 (4H, t), 2.21 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.57 -0.53 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
15		389	8.47 -8.37 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 -7.53 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.44 -7.38 (2H, m), 7.36 -7.27 (2H, m), 7.25 -7.17 (1H, m), 6.83 -6.78 (1H, m), 6.71 -6.65 (1H, m), 5.15 (1H, quinteto), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.61 -0.50 (2H, m)
16		415	8.48 -8.40 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.25 -7.08 (5H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.26 (1H, quinteto), 2.91 -2.67 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03 -1.84 (3H, m), 1.83 -1.69 (1H, m), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60 -0.51 (2H, m)
17		401	8.51 -8.40 (1H, m), 7.93 -7.84 (1H, m), 7.83 -7.74 (1H, m), 7.55 -7.46 (1H, m), 7.43-7.12 (5H, m), 6.96-6.87 (1H, m), 6.81 -6.73 (1H, m), 5.67 -5.52 (1H, m), 3.09 -2.94 (1H, m), 2.93 -2.77 (2H, m), 2.60 -2.40 (1H, m), 2.21 -2.00 (4H, m), 0.76 -0.64 (2H, m), 0.62 -0.53 (2H, m)
18 ^b		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41 -7.36 (2H, m), 7.33 -7.27 (2H, m), 7.21 -7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
19		389	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.36 -7.30 (2H, m), 7.27 -7.21 (3H, m), 6.98 (1H, d), 6.91 (1H, d), 5.09 (1H, d), 4.95 (1H, d), 3.03 (3H, s), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.09 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58-0.54 (2H, m)
20		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.27 (2H, dd), 6.90 -6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.57 -0.53 (2H, m)
21		389	8.46 -8.37 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.75 -7.71 (1H, m), 7.62 -7.53 (1H, m), 7.51 -7.46 (1H, m), 7.44 -7.38 (2H, m), 7.34 -7.28 (2H, m), 7.24 -7.19 (1H, m), 6.82 -6.78 (1H, m), 6.70 -6.65 (1H, m), 5.15 (1H, quinteto), 2.88 -2.80 (1H, m), 2.12 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.72 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
22		393	8.43 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, td), 7.17 (1H, d), 7.15 -7.11 (1H, m), 7.08 -7.02 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
23		376	8.53 -8.51 (1H, m), 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 -7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.28 -7.24 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 2.89 -2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.59 -0.53 (2H, m)
24		376	8.56 (1H, d), 8.46 -8.40 (2H, m), 8.05 (1H, t), 7.89 -7.84 (1H, m), 7.77-7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.52 (2H, m)
25 ^a		453	8.44 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.87 (3H, d), 7.76 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.19 (3H, s), 2.91 -2.80 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.52 (2H, m)
26		405	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.25-7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 2.89 -2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.54 (2H, m)
27 ^b		415	12.19 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.92 -7.85 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.57 -7.48 (2H, m), 7.47 -7.41 (1H, m), 7.18 -7.09 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 6.76 (1H, dd), 4.80 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 2.91 -2.81 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.74 -0.65 (2H, m), 0.60 -0.53 (2H, m)
28 ^a		426	8.94 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.16 (1H, t), 7.98 (2H, dd), 7.86 (1H, dd), 7.76 -7.70 (2H, m), 7.62-7.57 (1H, m), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.78 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
29		430	8.43 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.54 -7.47 (2H, m), 6.86 -6.81 (3H, m), 6.68 (1H, d), 6.44 -6.38 (2H, m), 5.62 (1H, s), 3.43 -3.27 (2H, m), 3.27 -3.20 (1H, m), 2.91 -2.81 (2H, m), 2.48 -2.39 (1H, m), 2.31 -2.21 (1H, m), 2.75 -2.68 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)

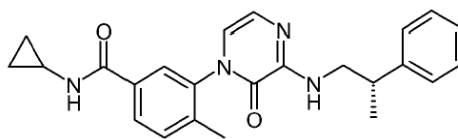
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
30		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.18 -7.15 (4H, m), 7.02 (1H, d), 6.96 (1H, d), 4.86 (2H, dd), 4.09 -3.98 (2H, m), 2.91 (2H, t), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.57 -0.53 (2H, m)
31		381	8.43 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.57 -0.53 (2H, m)
32		419	8.42 (1H, d), 7.89 -7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.86 -6.79 (3H, m), 6.69 (1H, d), 5.97 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.57 -0.53 (2H, m)
33		393	8.43 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.40 -7.34 (2H, m), 7.17 -7.10 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.72 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
34 ^a		458	8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (0.5H, d), 7.72 (0.5H, d), 7.54 -7.46 (2H, m), 7.43 -7.38 (2H, m), 7.34 -7.28 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.78 -6.76 (1H, m), 6.69 -6.67 (1H, m), 5.10 -5.01 (1H, m), 3.07 -2.99 (1H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.70 -2.57 (1H, m), 2.52 -2.44 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.68 -1.62 (4H, m), 0.72 -0.65 (2H, m), 0.58 -0.51 (2H, m)
35		472	8.41 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.43 -7.32 (4H, m), 7.21 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.27 -6.20 (1H, m), 3.61 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 2.88 -2.80 (1H, m), 2.54 -2.43 (2H, m), 2.16 -2.03 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.91 -1.82 (2H, m), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.57 -0.52 (2H, m)
36		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.31 -7.25 (2H, m), 7.24 -7.15 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.43 -3.27 (2H, m), 2.89 -2.81 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.89 (2H, quinteto), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
37		431	8.42 (1H, d), 7.90 -7.84 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 -7.31 (2H, m), 7.28 -7.24 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 -4.51 (1H, m), 4.47 -4.41 (1H, m), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.26 (9H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
38		403	8.44 (0.5H, d), 8.38 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.76 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.61 -7.56 (1H, m), 7.51 -7.46 (1H, m), 7.45 -7.39 (2H, m), 7.34 -7.28 (2H, m), 7.24 -7.19 (1H, m), 6.81 -6.78 (1H, m), 6.68 -6.65 (1H, m), 4.91 (1H, dd), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.88 -1.74 (1H, m), 0.86 (3H, td), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
39		389	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 -7.74 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.23 -7.10 (4H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.61 -4.52 (1H, m), 4.50 -4.41 (1H, m), 2.90 -2.80 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.52 (2H, m)
40a		487	8.44 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.28-7.18 (3H, m), 7.13 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.43 -2.21 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
41 ^a		487	8.42 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37-7.34 (1H, m), 7.27 -7.18 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 3.50 (1H, d), 2.88 -2.81 (1H, m), 2.45 -2.26 (8H, m), 2.10 (6H, s), 0.71 -0.66 (2H, m), 0.57 -0.52 (2H, m)
42		389	8.43 (1H, d), 7.88 -7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.43 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 -0.65 (2H, m), 0.58 -0.53 (2H, m)
43		381	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.29 -3.19 (1H, m), 3.17 -3.06 (1H, m), 2.90 -2.80 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.75 -1.55 (6H, m), 1.27 -1.09 (3H, m), 1.00 -0.82 (2H, m), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.52 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
44 ^c		451	8.47 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.51 - 7.45 (3H, m), 7.43 - 7.32 (7H, m), 7.25 - 7.21 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.59 - 0.54 (2H, m)
45		467	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41 - 7.34 (4H, m), 7.15 - 7.10 (1H, m), 7.01 - 6.95 (4H, m), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
46		389	8.43 (1H, d), 7.89 - 7.83 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.15 - 7.10 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
47 ^{a,b}		401	8.46 - 8.42 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.30 - 7.24 (2H, m), 7.19 - 7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.72 (1H, d), 3.04 - 2.98 (1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 - 2.04 (1H, m), 1.52 - 1.42 (1H, m), 1.25 - 1.15 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
48		415	8.47 - 8.41 (1H, m), 7.87 (1H, dd), 7.80 - 7.76 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.25 - 7.09 (5H, m), 6.91 - 6.89 (1H, m), 6.77 - 6.74 (1H, m), 5.31 - 5.22 (1H, m), 2.89 - 2.69 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03 - 1.85 (3H, m), 1.82 - 1.71 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m)
49		355	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.35 - 3.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

Ejemplo 50

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(2S)*-2-fenilpropil]amino]-1(*2H*)-pirazinil]benzamida



Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il) -4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0.1 g), N,N-diisopropiletilamnia (0.1 ml), (S) -2-fenil-1-propilamina (0.05 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ciclopropilamina (0.2 ml) seguido por la adición de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 0,8 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con etanol (5 ml), se agregó paladio húmedo al 10% sobre carbono (45 mg) seguido por N,N-diisopropiletilamnia (0.1 ml) y formiato de amonio (0.4 g). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (64 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34 - 7.23 (4H, m), 7.23 - 7.13 (3H, m), 6.87 y 6.86 (1H, 2 x d), 6.68 y 6.67 (1H, 2 x d), 3.59 - 3.38 (2H, m), 3.25 - 3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Los siguientes ejemplos **51 - 99** (Tabla 2) se prepararon a partir de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metilbenzoico (Ejemplo 1b) y las aminas correspondientes usando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 50.

Ejemplo 51

20 1,1-dimetiletil éster del ácido [[3-[[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbámico

Ejemplo 52

1,1-dimetiletil éster del ácido [[4-[[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbámico

25 Ejemplo 53

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 54

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-pirrolidinil)-1(2H)-pirazinil]- benzamida

Ejemplo 55

30 N-Ciclopropil-3-[3-[[[2(R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 56

N-Ciclopropil-3-[3-[[[2(S)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 57

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2(R)-2-fenilpropil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida

35 Ejemplo 58

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2(S)-2-fenilpropil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 59

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[3-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]-1-piperidinil]-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 60

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 61

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)-2-feniletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 62

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 63

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 64

N-Ciclopropil-3-[3-[[2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

10 **Ejemplo 65**

N-Ciclopropil-3-[3-[[1,1-dimetil-2-feniletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 66

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[metil(2-feniletil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil] benzamida

Ejemplo 67

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(2-fenil-4-morfolinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 68

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(hidroxifenil)metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 69

N-Ciclopropil-3-[3-[[[3-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

20 **Ejemplo 70**

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 71

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(3-hidroxifenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 72

25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(2-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 73

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(3-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 74

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

30 **Ejemplo 75**

N-Ciclopropil-3-[3-[2-[[2-(fluorofenil)metil]-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 76

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(1-piperidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 77

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 78

N-Ciclopropil-3-[3-[[2-etoxifenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 79

5 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 80

N-Ciclopropil-3-[3-[[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 81

N-Ciclopropil-3-[3-[[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

10 **Ejemplo 82**

N-Ciclopropil-β-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-bencenopropanamida

Ejemplo 83

N-Ciclopropil-3-[3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 84

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[(1*R*)-1-(1-naftalenil)etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 85

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[(1*S*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 86

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(2-fenil-1-pirrolidinil)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

20 **Ejemplo 87**

1,1-dimetil-etil éster del ácido (β*R*)-β-[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-bencenopropanoico

Ejemplo 88

N-Ciclopropil-3-[3-(ciclopropilamino)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

25 **Ejemplo 89**

(β*R*)-*N*-Ciclopropil-β-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-bencenopropanamida

Ejemplo 90

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

30 **Ejemplo 91**

N-Ciclopropil-3-[3-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 92

N-Ciclopropil-3-[3-[[2,3-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 93

35 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 94

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-piperidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 95

N-Ciclopropil-3-[3-[[3,5-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

5 **Ejemplo 96**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[2-(3-metilfenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 97

N-Ciclopropil-3-[3-[2-(2-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 98

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[2,5-dimetilfenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

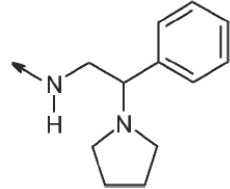
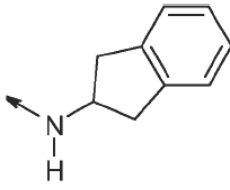
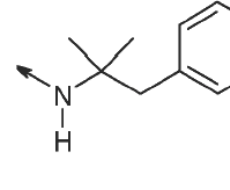
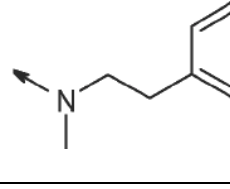
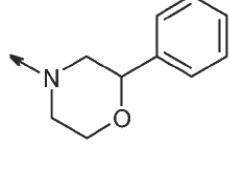
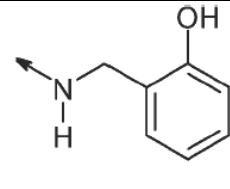
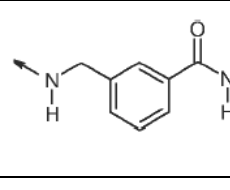
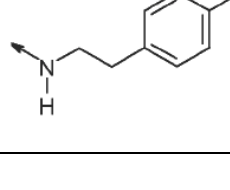
Ejemplo 99

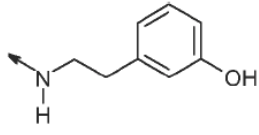
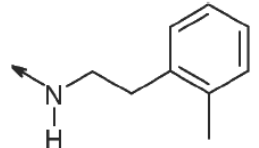
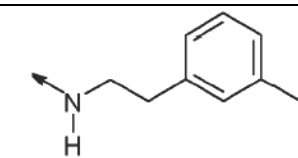
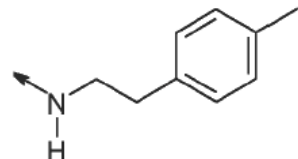
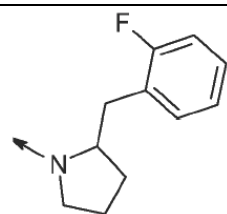
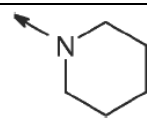
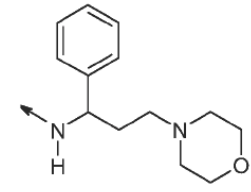
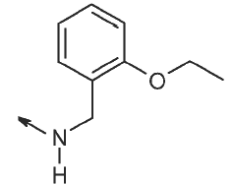
3-[3-[[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

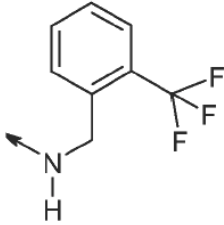
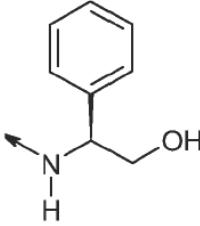
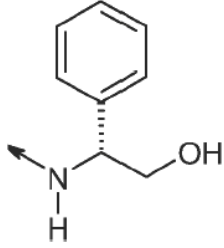
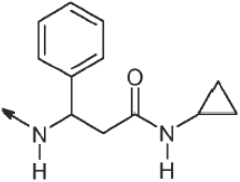
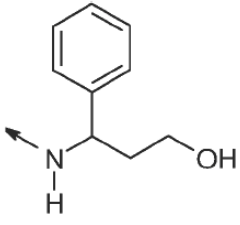
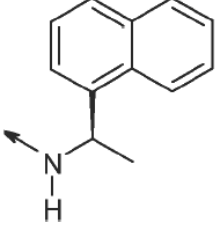
Tabla 2.

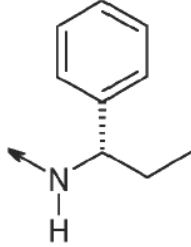
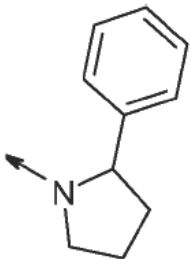
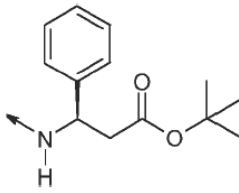
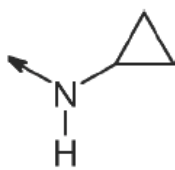
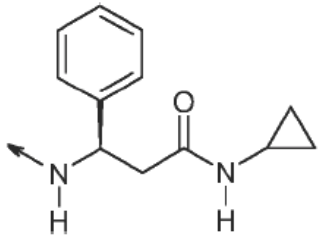
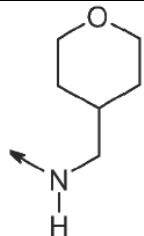
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
51		504	8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.19 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 4.10 (2H, d), 2.84 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
52		504	8.43 (1H, d), 7.88 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.17 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.67 (2H, m), 0.56 (2H, m)
53 ^a		430	7.72 y 7.70 (1H, 2 x dd), 7.58 y 7.54 (1H, 2 x d), 7.44 (2H, m), 7.40 y 7.38 (1H, 2 x d), 7.33-7.23 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.78 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.25-3.00 (3H, m), 2.93-2.79 (2H, m), 2.22 y 2.18 (3H, 2 x s), 0.86 (2H, m), 0.59 (2H, m)
54		415	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.71 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.36 -7.28 (3H, m), 7.29 -7.19 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 y 6.71 (1H, 2 x d), 4.38 -4.17 (1H, m), 4.08 -3.91 (1H, m), 3.85 -3.56 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.35 -2.20 (1H, m), 2.14 y 2.11 (3H, 2 x s), 1.98 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.56 (2H, m)

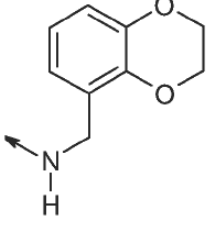
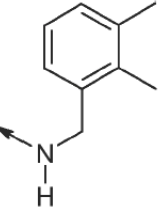
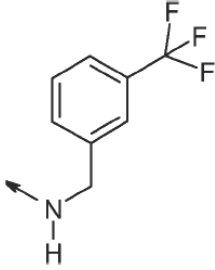
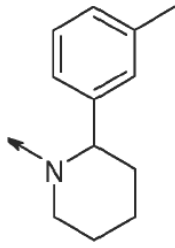
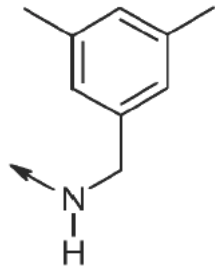
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
55		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42 -7.31 (4H, m), 7.30 -7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 y 6.85 (1H, 2 x d), 6.71 y 6.70 (1H, 2 x d), 5.62 (1H,s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
56		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42 -7.31 (4H, m), 7.30 -7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 y 6.85 (1H, 2 x d), 6.71 y 6.70 (1H, 2 x d), 5.62 (1H,s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 x s), 0.70 (2H, m), 0.55 (2H, m)
57		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34 -7.23 (4H, m), 7.23 -7.13 (2H, m), 6.87 y 6.86 (1H, 2 x d), 6.68 y 6.67 (1H, 2 x d), 3.59 -3.38 (2H, m), 3.25 -3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
58b		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34 -7.23 (4H, m), 7.23 -7.13 (2H, m), 6.87 y 6.86 (1H, 2 x d), 6.68 y 6.67 (1H, 2 x d), 3.59 -3.38 (2H, m), 3.25 -3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
59		542	8.44 (1H, a), 7.85 (1H, dd), 7.73 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.36 (1H, 2 x d), 7.17 (2H, dd), 6.99 (1H, d), 6.95 y 6.94 (1H, 2 x d), 6.87 (2H, dd), 4.69 (2H, m), 4.02 (2H, t), 2.92 -2.69 (9H, m), 2.11 y 2.08 (3H, 2 x s), 1.97 -1.87 (1H, m), 1.83 -1.58 (8H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
60		429	8.43 (1H, a), 7.85 (1H, dd), 7.73 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.36 (1H, 2 x d), 7.35 -7.17 (5H, m), 7.00 (1H, d), 6.95 y 6.94 (1H, 2 x d), 4.72 (2H, m), 2.97 -2.74 (4H, m), 2.11 y 2.08 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.84 -1.59 (3H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
61		432	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 -7.23 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.83 (1H, m), 6.69 (1H, d), 3.93 -3.50 (3H, m), 2.83 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.07 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)
62		435	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.14 -7.03 (4H, m), 6.95 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.28 (1H, d), 3.06 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

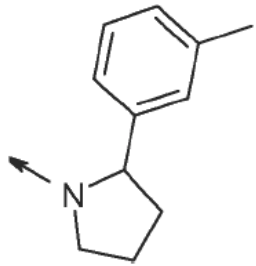
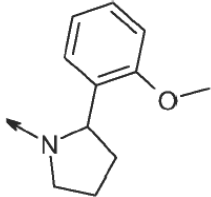
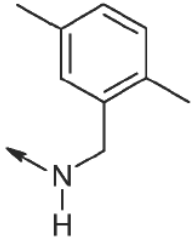
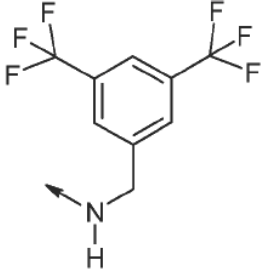
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
63		458	8.43 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.36 -7.18 (5H, m), 6.83 y 6.82 (1H, 2 x d), 6.72 (1H, m), 6.67 y 6.66 (1H, 2 x d), 3.81 (1H, m), 3.65 -3.51 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.06 y 2.04 (3H, 2 x s), 1.66 (4H, m), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
64		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.30 -7.07 (4H, m), 6.91 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.70 (1H, m), 3.27 -3.18 (2H, m), 3.12 -2.92 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
65		417	8.45 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.31 -7.16 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.96 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.04 (1H, d), 2.91-2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.75 -0.64 (2H, m), 0.62 -0.50 (2H, m)
66		403	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.29 -7.22 (2H, m), 7.22 -7.14 (3H, m), 6.93 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.11 -4.01 (1H, m), 3.99 -3.89 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91 -2.80 (3H, m), 2.08 (3H, s), 0.74 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.53 (2H, m)
67		431	8.44 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.42 -7.27 (5H, m), 7.05 -7.01 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.61 (1H, dt), 4.57 -4.48 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.77 (1H, tt), 3.07 (1H, tt), 2.89-2.79 (2H, m), 2.12 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.73 -0.65 (2H, m), 0.60 -0.52 (1H, m)
68		391	9.93 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.78 -7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.09 (1H, dt), 6.84 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.76 (1H, dt), 6.72 (1H, d), 4.56 -4.36 (2H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
69		458	8.42 (2H, m), 7.99 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 2.90 -2.79 (2H, m), 2.16 (3H, s), 0.73-0.64 (4H, m), 0.60 -0.52 (4H, m)
70		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.03 (2H, d), 6.87 (1H, d), 6.71 -6.65 (3H, m), 3.58 -3.41 (2H, m), 2.90 -2.70 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
71		405	9.26 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.67-6.63 (2H, m), 6.60 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.90-2.76 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
72		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.20-7.07 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.59-3.44 (2H, m), 2.96-2.79 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
73		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.03 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.61-3.47 (2H, m), 2.93-2.78 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
74		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.11 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.62-3.45 (2H, m), 2.91-2.77 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
75		447	8.45 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.74 y 7.68 (1H, 2 x d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.20 (2H, m), 7.18 -7.06 (2H, m), 6.95 y 6.91 (1H, 2 x d), 6.76 y 6.71 (1H, 2 x d), 4.95 (1H, a) 3.87-3.73 (1H, a), 3.70-3.56 (1H, a), 3.02-2.71 (3H, m), 2.13 y 2.11 (3H, 2 x s), 1.92-1.75 (3H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
76		353	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, d), 3.75-3.62 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.66-1.50 (6H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
77		488	8.52 y 8.38 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.50 y 7.49 (1H, 2 x d), 7.40-7.16 (5H, m), 6.76 y 6.75 (1H, 2 x d), 6.66 (1H, d), 5.16 (1H, m), 3.73-3.51 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.44-2.18 (8H, m), 2.12 y 2.08 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
78		419	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.21 (1H, dt), 7.12 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.61-4.44 (2H, m), 4.08 (2H, c), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.36 (1H, t), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
79		443	8.46(1H,d),7.99(1H,t),7.88(1H,dd),7.79(1H,d),7.73(1H,d),7.64 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.49 -7.42 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.80 (1H, d), 4.69 (1H, d), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m)
80		405	8.44 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.75 y 7.73 (1H, 2 x d), 7.52 -7.47 (1H, m), 7.46 -7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 y 6.77 (1H, 2 x d), 6.70 y 6.69 (1H, 2 x d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
81		405	8.44 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.75 y 7.73 (1H, 2 x d), 7.52 -7.47 (1H, m), 7.46 -7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 y 6.77 (1H, 2 x d), 6.70 y 6.69 (1H, 2 x d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
82		472	8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.96 -7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 y 7.72 (1H,2xd),7.49and7.48(1H,2x d), 7.39 -7.27 (4H, m), 7.25 -7.19 (1H, m), 6.80 y 6.79 (1H, 2 x d), 6.69 y 6.69 (1H, 2 x d), 5.43 -5.34 (1H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61 -2.49 (1H, m), 2.13 y 2.08 (3H, 2 x s), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (4H, m), 0.30 -0.15 (2H, m)
83		419	8.44 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.90 -7.77 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.43 -7.35 (2H, m), 7.35 -7.26 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.66 y 6.65 (1H, 2 x d), 5.18 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 y 2.07 (3H, 2 x s), 2.15 -1.87 (2H, m), 0.74 -0.62 (2H, m), 0.61 -0.48 (2H, m)
84		439	8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 8.23 (1H, m), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.78 -7.69 (2H, m), 7.65 -7.44 (5H, m), 6.78 y 6.75 (1H, 2 x d), 6.69 y 6.68 (1H, 2 x d), 5.95 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.14 y 2.08 (3H, 2 x s), 1.64 y 1.63 (3H, 2 x d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)

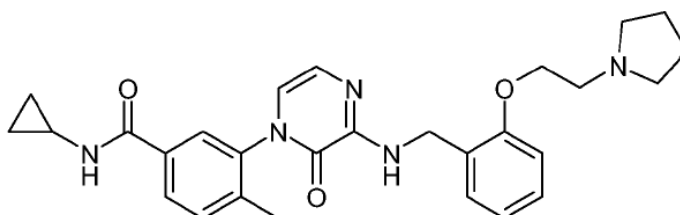
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
85		403	8.44 y 8.38 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.71 y 7.61 (1H, 2 x s), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.46 -7.37 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.26 -7.17 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.91 (1H, c), 2.84 (1H, m), 2.13 (3H, 2 x s), 2.04 -1.90 (1H, m), 1.88 -1.73 (1H, m), 0.86 (3H, t), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
86		415	8.45 -8.37 (1H, m), 7.84 -7.77 (1H, m), 7.68 y 7.58 (1H, 2 x s), 7.44 y 7.36 (1H, 2 x d), 7.29 -7.23 (3H, m), 7.19 -7.06 (3H, m), 6.87 -6.78 (1H, m), 6.71 y 6.68 (1H, d), 5.70 (1H, a), 4.10 (1H, a), 3.83 (1H, a), 2.83 (1H, m), 2.41 -2.27 (1H, m), 2.1 (1H, s), 1.93 -1.64 (6H, m), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
87		489	8.47 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.90 -7.78 (2H, m), 7.72 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.51 -7.41 (3H, m), 7.35 -7.28 (2H, m), 7.26 -7.20 (1H, m), 6.84 y 6.83 (1H, 2 x d), 6.71 y 6.70 (1H, 2 x d), 5.54 -5.40 (1H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.89 -2.77 (2H, m), 2.10 y 2.07 (3H, 2 x s), 1.28 y 1.27 (9H, 2 x s), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
88		325	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 2.92 -2.71 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.78 -0.45 (8H, m)
89		472	8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.96 -7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 y 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.39 -7.27 (4H, m), 7.25 -7.19 (1H, m), 6.80 y 6.79 (1H, 2 x d), 6.69 y 6.69 (1H, 2 x d), 5.43 -5.34 (1H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61 -2.49 (1H, m), 2.13 y 2.08 (3H, 2 x s), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (4H, m), 0.30 -0.15 (2H, m)
90		383	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.84 (2H, dd), 3.30 -3.09 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01 -1.82 (1H, m), 1.57 (2H, d), 1.27 -1.10 (2H, m), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
91		433	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.50 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.77 -6.65 (4H, m), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 4.35 -4.21 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
92		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.09-6.97 (3H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
93		443	8.43 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.72 -7.52 (4H, m), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
94		443	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.75 y 7.71 (1H, 2 x s), 7.46 (1H, t), 7.27-6.90 (5H, m), 6.16 y 6.05 (1H, 2 x s. a), 4.47 (1H, t), 2.98 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.38 -2.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.13 y 2.02 (3H, 2 x s), 1.97 -1.80 (1H, m), 1.72 -1.37 (4H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
95		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.79 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.93 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.52 (1H, dd), 4.40 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (6H, d), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
96		429	8.45 -8.37 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.68 y 7.59 (1H, 2 x s), 7.44 y 7.37 (1H, 2 x d), 7.19 -7.08 (1H, m), 7.01 -6.76 (4H, m), 6.71 y 6.68 (1H, 2 x d), 5.81 -5.55 (1H, a), 4.18 -3.97 (1H, a), 3.93 -3.72 (1H, a), 2.83 (1H, m), 2.29 -2.21 (2H, m), 2.26 y 2.25 (3H, 2 x s), 2.08 (1H, s), 1.92 -1.66 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.54 (2H, m)
97		445	8.43 -8.38 (1H, m), 7.84 -7.77 (1H, m), 7.69 y 7.59 (1H, 2 x s), 7.44 y 7.36 (1H, 2 x d), 7.19-7.11 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.87 -6.77 (3H, m), 6.68 y 6.66 (1H, 2 x d), 6.05-5.89 (1H, a), 4.21 -4.05 (1H, a), 3.80 (1H, a), 3.80 y 3.79 (3H, 2 x s), 2.84 (1H, m), 2.30 -2.13 (2H, m), 2.09 (1H, s), 1.93 -1.81 (2H, m), 1.80 -1.63 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.55 (2H, m)
98		403	8.45 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.08 -7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
99		511	8.44 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.03 (2H, s), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.80 -4.57 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
a) ¹ H RMN in CDCl ₃			
b) También se incluye como ejemplo 50			

Ejemplo 100

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]metil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida



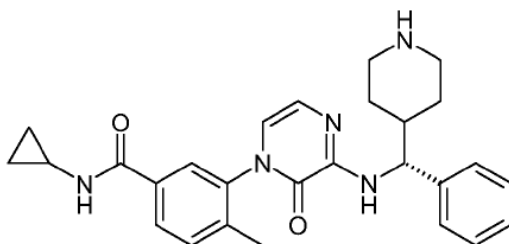
5 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0,1 g) en tetrahidrofurano (2 ml) en un vial de microondas se agregó trietilamina (38 ml) y 2- (aminometil)fenol (34 mg). La reacción se agitó durante la noche antes de que se eliminara el solvente. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida seco (3 ml) y se agregaron clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina (211 mg) y carbonato de cesio (808 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se eliminó. Se agregó tetrahidrofurano (3 ml) al vial seguido por ciclopropilamina (0.15 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 1 ml) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó etanol (2 ml) seguido por la adición de formiato de amonio (0.3 g) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 60 minutos a 100°C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (33 mg).

MS: APCI(+ve) 488 (M+H⁺).

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.24 - 7.18 (1H, m), 7.14 - 7.11 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.91 - 6.86 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 2.89 - 2.81 (3H, m), 2.59 - 2.53 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

Ejemplo 101

trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(R)*-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida,



20

a) fenilmetil éster del ácido 4-[[*(R)*-[[*(R)*-(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinocarboxílico

25 Una mezcla de bencil éster del ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico, (0.96 g), (*R*) -2-metil-2-propanosulfonamida (0.51 g), cobre (II) anhídrido sulfato (1,5 g) y diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El sulfato de cobre (II) sulfato se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con diclorometano seco (15 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio en dietil éter (3M, 4 ml). La mezcla se calentó lentamente a 0°C, después se detuvo con una solución saturada acuosa de NH₄Cl. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con iso-hexano: acetato de etilo (0-100%)) para dar el compuesto del título (623 mg).

30 ¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz) 7.38-7.27 (8H, m), 7.22 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.29-4.13 (3H, m), 3.41 (1H, d), 2.87-2.58 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (9H, s), 1.20-1.01 (2H, m).

b) fenilmetil éster del ácido 4-[[*(R)*-Aminofenilmetil]-1-piperidinocarboxílico

35 Una mezcla de fenilmetil éster del ácido 4-[[*(R)*-[[*(R)*-(1,1-dimetiletil)sulfinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinocarboxílico, (0.59 g), metanol (5 ml) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó en diclorometano (2 ml) y se trituroó con dietil éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (470 mg).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.56 (2H, d), 7.51-7.26 (10H, m), 5.05 (2H, s), 4.13-4.01 (2H, m), 3.92 (1H, d), 2.90-2.59 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.18 (2H, m), 1.00 (1H, m).

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(R)*-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

40 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0.1 g) en tetrahidrofurano (1.5 ml) dentro de un vial de microondas se agregó N,N-diisopropiletilamina (130 ml) y fenilmetil éster del ácido 4-[[*(R)*-aminofenilmetil]-1-piperidinocarboxílico (98 mg). La reacción se calentó a 110°C durante 60 minutos dentro de un microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de ciclopropilamina (0.13 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 1 ml) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó etanol (1 ml) seguido por acetato de etilo. El solvente se lavó con agua, y salmuera,

45

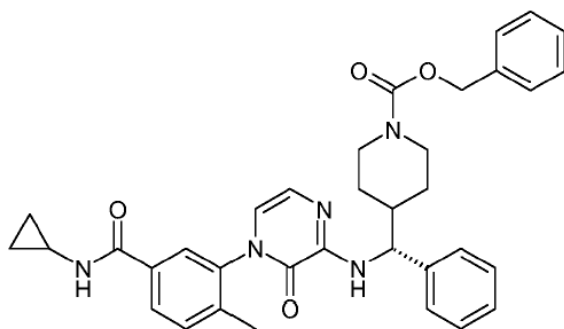
después se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó. El producto se disolvió en t-butanol (2 ml) seguido de la adición de 1,4-ciclohexadieno (1 ml) y Pd al 10% sobre carbono (30 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, ácido trifluoroacético al 0.1%: eluyente acetonitrilo) para proveer N-ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(R)*]-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida (58 mg) y fenil éster del ácido 4-[[*(R)*]-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopyrazinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinocarboxílico (19 mg).

MS: APCI(+ve) 458 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.89 - 7.83 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51 - 7.43 (3H, m), 7.37 - 7.31 (2H, m), 7.28 - 7.23 (1H, m), 6.83 - 6.80 (1H, m), 6.72 - 6.68 (1H, m), 4.86 - 4.79 (1H, m), 3.37 - 3.29 (1H, m), 3.24 - 3.17 (1H, m), 2.89 - 2.70 (3H, m), 2.29 - 2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 2.04 (1.5H, s), 1.45 - 1.22 (4H, m), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m).

Ejemplo 102

Fenilmetil éster del ácido 4-[[*(R)*]-[[4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]fenilmetil]-1-piperidinocarboxílico



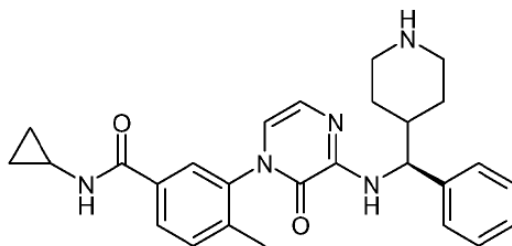
A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0.1 g) en THF anhidro (2 ml) dentro de un vial de microondas se agregó trietilamina (100 ml) y fenilmetil éster de ácido 4-[[*(R)*]-aminofenilmetil]-1-piperidinocarboxílico (Ejemplo 101 b, 98 mg). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 60 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente y adicionar ciclopropilamina (150 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 0,75 ml) porción a porción. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó etanol (2 ml) seguido por la adición de formiato de amonio (0.3 g) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg). La mezcla se calentó en un microondas durante 180 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (19 mg).

MS: APCI(+ve) 592 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.86 - 7.82 (1H, m), 7.80 - 7.71 (2H, m), 7.49 - 7.42 (3H, m), 7.36 - 7.29 (7H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 6.81 - 6.78 (1H, m), 6.67 - 6.63 (1H, m), 5.50 (2H, s), 4.82 - 4.73 (1H, m), 4.12 - 4.0 (1H, m), 4.0 - 3.90 (1H, m), 2.90 - 2.75 (1H, m), 2.20 - 2.10 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5, s), 2.00 - 1.88 (1H, m), 1.23 - 1.00 (4H, m), 0.7 - 0.64 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m).

Ejemplo 103

Trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[*(S)*]-fenil-4-piperidinilmetil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



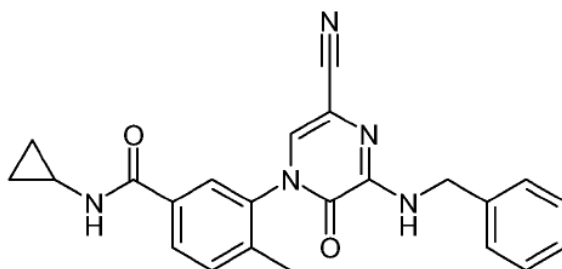
El compuesto del título se preparó y se purificó de acuerdo con el Ejemplo 101 usando (S)-2-metil-2-propanosulfonamida.

MS: APCI(+ve) 458 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.91 - 7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51 - 7.43 (3H, m), 7.37 - 7.30 (2H, m), 7.29 - 7.22 (1H, m), 6.82 - 6.80 (1H, m), 6.72 - 6.68 (1H, m), 4.86 - 4.80 (1H, m), 3.38 - 3.29 (1H, m), 3.25 - 3.17 (1H, m), 2.89 - 2.70 (3H, m), 2.30 - 2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 1.43-1.21 (4H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m).

Ejemplo 104

3-[5-Ciano-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



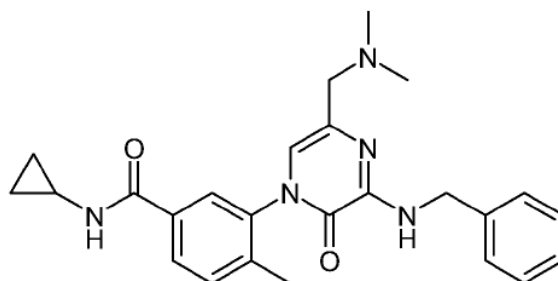
A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0.4 g) en tetrahidrofurano (2 ml) dentro de un vial de microondas se agregó N,N-diisopropiletilamina (330 ml) y bencenometanamina (150 ml). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de ciclopropilamina (0.5 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 3 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de agregarse etanol (2 ml) seguido de cloruro de amonio. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se retiró para producir la amida como un sólido (543 mg). Se agregaron N,N-dimetilformamida (8 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) y cianuro de zinc (421 mg) y la reacción se calentó en un microondas a 170°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó para proveer el compuesto del título (570 mg).

MS: APCI(+ve) 400 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.50 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.37 - 7.31 (4H, m), 7.29 - 7.23 (1H, m), 4.62 - 4.55 (1H, m), 4.52 - 4.44 (1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.73 - 0.67 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

Ejemplo 105

N-Ciclopropil-3-[5-[(dimetilamino)metil]-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



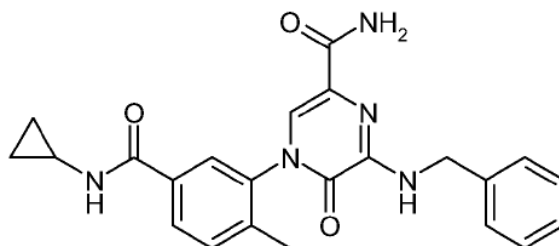
A una solución agitada de 3-[5-ciano-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 104, 100 mg) en metanol (2 ml) se agregó cloruro de cobalto (II) (119 mg), seguido de borohidruro de sodio (95 mg) porción a porción. Después de 15 minutos se agregaron solución de formaldehído al 37% (0.5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) y la reacción se agitó durante la noche. Se agregó agua (5 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (24 mg).

MS: APCI(+ve) 432 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.88 - 7.81 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 - 7.34 (2H, m), 7.33 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.59 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.13 (2H, d), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)

5 Ejemplo 106

4-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4,5-dihidro-5-oxo-6-[(fenilmetil)amino]-2-pirazina-carboxamida



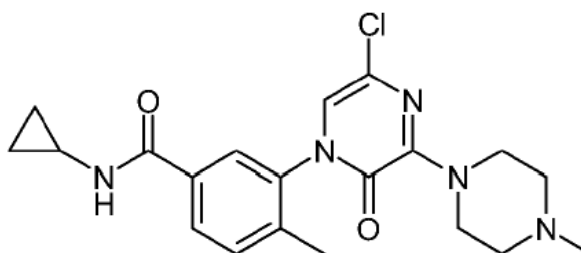
10 A una solución agitada de 3-[5-ciano-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 104, 100 mg) en metanol (1 ml) se agregó solución de amoníaco concentrada (1 ml) seguido de solución de peróxido de hidrógeno al 30% (1 ml). Después de 12 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoníaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (31 mg).

MS: APCI(+ve) 418 (M+H⁺).

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 8.19 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.45 - 7.40 (3H, m), 7.32 (2H, td), 7.26 - 7.21 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m).

Ejemplo 107

3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



20

a) metil éster del ácido 3-(3,5-Dicloro-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-4-metil-benzoico

25 Para metil éster del ácido 3-[(cianometil)amino]-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1a, 1,2 g) se agregó 1,2-diclorobenceno (20 ml) y cloruro de oxalilo (3 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante cuatro horas antes de que los volátiles se retiraran bajo presión reducida. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con diclorometano) para dar el compuesto del subtítulo (800 mg).

MS: APCI(+ve) 313 (M+H⁺).

b) metil éster del ácido 3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

30 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 107a, 250 mg) en acetonitrilo (5 ml) se agregó 1-metilpiperazina (0.2 ml). Después de 12 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo.

MS: APCI(+ve) 377 (M+H⁺).

c) 3-[5-Cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

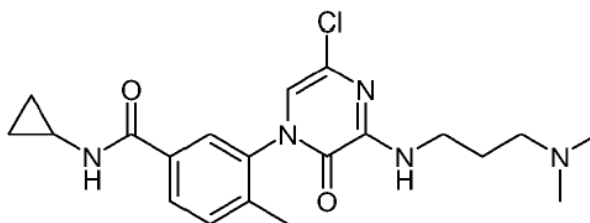
5 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-[5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 107b) en tetrahidrofurano (6 ml) bajo nitrógeno se agregó ciclopropilamina (0.15 ml) seguido de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 0.8 ml), porción a porción. Después de 1 hora, se agregó NH₄Cl saturado acuoso y la mezcla se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (35 mg).

MS: APCI(+ve) 402 (M+H⁺).

10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.42 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.18 (1H, s), 3.88 - 3.74 (4H, m), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.43 - 2.36 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m).

Ejemplo 108

3-[5-Cloro-3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida



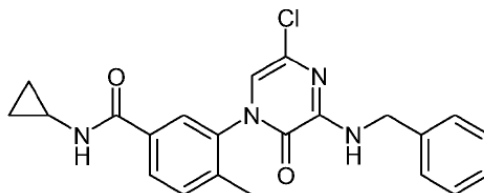
15 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil)-4-metil-benzoico (Ejemplo 107a, 200 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó ciclopropilamina (220 ml) seguido por la adición de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 1 ml) porción a porción. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos y se agregó cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y se agregó NH₄Cl acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) dio el compuesto del título (149 mg).

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺).

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.48 (1H, d), 6.89 (1H, s), 3.41 - 3.26 (2H, m), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.27 (2H, t), 2.14 (6H, s), 2.12 (3H, s), 1.71 (2H, quinteto), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

Ejemplo 109

3-[5-Cloro-2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida



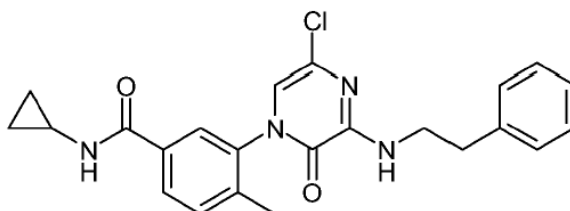
30 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0,2 g) en tetrahidrofurano (3 ml) dentro de un vial de microondas se agregó trietilamina (76 ml) y bencilamina (64 mg). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de ciclopropilamina (0.22 ml) y cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 1.5 ml) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se agregaron etanol (2 ml), ácido fórmico (0.4 ml) y paladio al 10% sobre carbono se añadieron (30 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 60 minutos a 110 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (80 mg).

MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.47 - 8.39 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37 - 7.31 (4H, m), 7.28 - 7.22 (1H, m), 6.94 (1H, s), 4.52 (2H, ddd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m).

5 Ejemplo 110

3-[5-Cloro-2-oxo-3-[(2-feniletil)amino]-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



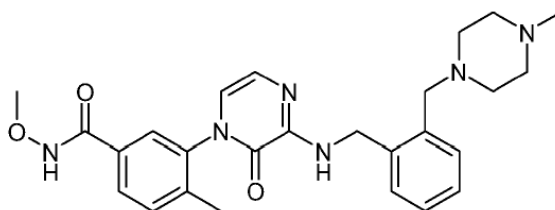
El compuesto del título se preparó y se purificó de acuerdo con el Ejemplo 109.

MS: APCI(+ve) 423 (M+H⁺).

10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8.43 (1H, d), 7.94 - 7.82 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.35 - 7.18 (5H, m), 6.92 (1H, d), 3.64 - 3.46 (2H, m), 2.96 - 2.80 (3H, m), 2.12 (3H, s), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.61 - 0.50 (2H, m).

Ejemplo 111

N-Metoxi-4-metil-3-[3-[[[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



15 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0.1 g) en tetrahidrofurano (2 ml) en un vial de microondas se agregó trietilamina (250 ml) y 2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-bencenometanamina (90 mg). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (83 mg) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 2 ml) gota a gota.

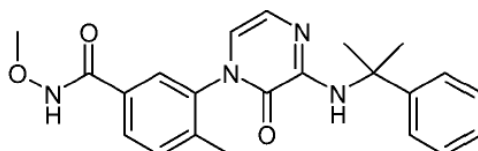
20 Después de agitar durante 60 minutos, se agregó etanol (2 ml) seguido por la adición de formiato de amonio (0.4 g) y paladio al 10% sobre carbono (40 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 30 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, ácido trifluoroacético al 0.1%:eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (13 mg).

MS: APCI(+ve) 477 (M+H⁺).

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.33 - 7.27 (3H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.72 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.80 - 3.69 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.44 - 3.25 (4H, m), 2.70 (3H, s), 2.50 - 2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s).

Ejemplo 112

N-Metoxi-4-metil-3-[3-[(1-metil-1-feniletil)amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



30

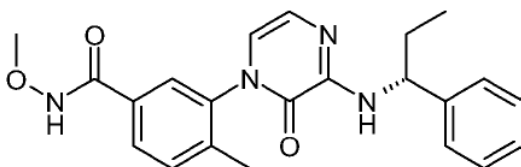
5 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0.1 g) en tetrahidrofurano (1 ml) dentro de un vial de microondas se agregó trietilamina (38 ml) y α,α -dimetil-bencenometanamina (74 mg). La reacción se calentó dentro de un microondas durante 120 minutos a 120 °C antes de ser enfriada a temperatura ambiente y la adición de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (83 mg) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 2 ml) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó etanol (2 ml) seguido por la adición de formiato de amonio (0.4 g) y paladio al 10% sobre carbono (40 mg). La mezcla de reacción se calentó dentro de un microondas durante 120 minutos a 80 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (40 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.78 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.41 - 7.37 (2H, m), 7.34 - 7.27 (2H, m), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.73 (3H, s).

Ejemplo 113

15 Trifluoroacetato de *N*-Metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*R*)-1-fenilpropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



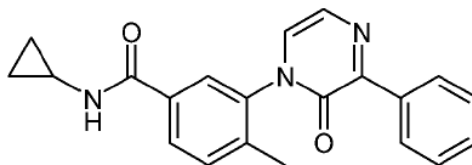
20 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0.2 g) en tetrahidrofurano (2 ml) dentro de un vial de microondas se agregó trietilamina (80 ml) y α -etil-(α R)-bencenometanamina (74 mg). La reacción se agitó durante 12 horas y se agregaron formiato de amonio (0.3 g), paladio al 10% sobre carbono (30 mg) y etanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 30 minutos a 70 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se recogió en tetrahidrofurano (5 ml) y se agregó clorhidrato de O-metilhidroxilamina (166 mg) seguido por la adición gota a gota de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 4 ml). Después de 30 minutos se agregó NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, ácido trifluoroacético al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (137 mg).

MS: APCI(+ve) 393 (M+H⁺).

30 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.84 - 11.71 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.52 (2H, t), 7.46 - 7.41 (2H, m), 7.35 - 7.30 (2H, m), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.82 - 6.79 (1H, m), 6.73-6.70 (1H, m), 4.90 (1H, c), 3.71 (1.5H, s), 3.68 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s), 2.03 - 1.95 (1H, m), 1.90 - 1.78 (1H, m), 0.87 (3H, t).

Ejemplo 114

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenil-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida



35 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0.2 g) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se agregó ácido fenilborónico (61 mg), carbonato de sodio (105 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg). Los reactivos se calentaron en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó ácido fenilborónico (30 mg) y luego se calentó en un microondas a 80 °C durante 40 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido por la adición de formiato de amonio (0.4 g), paladio al 10% sobre carbono (30 mg), ácido fórmico (0.2 ml) y etanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 60 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,

ES 2 525 716 T3

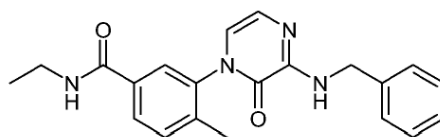
se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se recogió en tetrahidrofurano (4 ml) seguido por la adición de ciclopropilamina (0.22 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 1.5 ml) gota a gota. Después de agitar durante 60 minutos, se agregó etanol (2 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco 0al .1%: eluyente acetonitrilo) para dar el compuesto del título como un sólido (20 mg).

5 MS: APCI(+ve) 346 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.46 (1H, d), 8.30 - 8.24 (2H, m), 7.90 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.48 - 7.44 (3H, m), 2.89 - 2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.59 - 0.54 (2H, m).

Ejemplo 115

N-etil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(fenilmetil)amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida



10

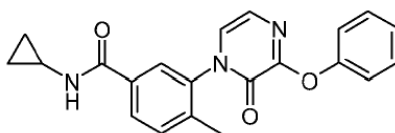
El compuesto del título se preparó y se purificó de acuerdo con el Ejemplo 1c utilizando bencilamina y etilamina (2 M en tetrahidrofurano).

MS: APCI(+ve) 363 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.47 (1H, t), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.36 - 7.29 (4H, m), 7.25 - 7.20 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 3.30 - 3.24 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t).

Ejemplo 116

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2H)-pirazinil)-benzamida



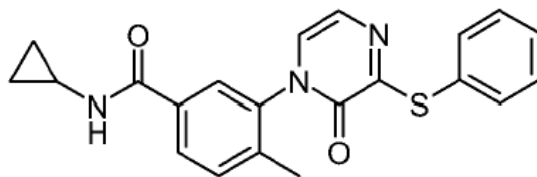
20 Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 204 mg), fenol (206 mg), N,N-diisopropiletilamina (0.3 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se calentó en un microondas durante 60 minutos a 140 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a una mezcla de paladio sobre carbono (10%, 38 mg) y tetrahidrofurano (1 ml). Se agregó 1,4-ciclohexadieno (1 ml) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno dentro de un horno de microondas durante 10 minutos a 90 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se trató con tetrahidrofurano (10 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio (193 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 2 M y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de dietil éter y se trató con diclorometano (3 ml) y luego se añadieron N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0.05 ml). La mezcla se agitó hasta que desapareció el sólido y la solución de cloruro de ácido se transfirió a una solución de ciclopropilamina (0.3 ml) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 M y dos veces con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (70 mg).

35 MS: APCI(+ve) 362 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz) 7.74 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 7.44 (3H, m), 7.27 (3H, m), 6.85 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.28 (1H, s. a), 2.90 (1H, m), 2.28 (3H, s), 0.62 (2H, m), 0.88 (2H, m).

Ejemplo 117

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(feniltio)-1(2H)-pirazinil]-benzamida



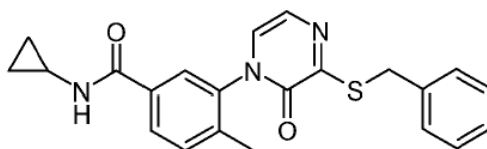
Una mezcla de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida (Ejemplo 116, 55 mg), bencenotiol (0.1 ml) y THF (1 ml) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno dentro de un horno de microondas durante 90 minutos a 120 °C. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (32 mg).

MS: APCI(+ve) 378 (M+H⁺).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz) 7.74 (1H, dd), 7.61 (3H, m), 7.47 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.30 (1H, s), 2.88 (1H, m), 2.23 (3H, s), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m).

Ejemplo 118

10 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-(feniltio)-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



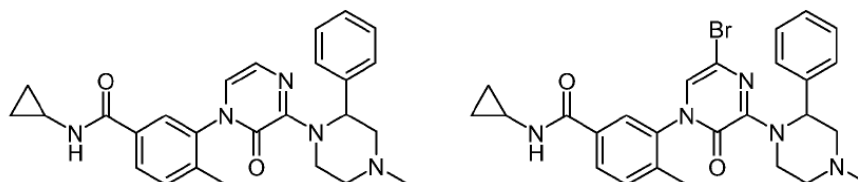
Una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 0.5 ml) se agregó a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2*H*)-pirazinil)-benzamida (Ejemplo 116, 45 mg), benciltiol (0.2 ml) y tetrahidrofurano (0.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se agregaron NH₄Cl sólido y agua y la mezcla se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (8 mg).

MS: APCI(+ve) 392 (M+H⁺).

¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 7.72 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.35 (7H, m), 6.81 (1H, d), 6.31 (1H, s), 4.34 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 0.83 (2H, m), 0.57 (2H, m).

Ejemplo 119 y 120

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida (Ejemplo 119) y 3-[5-bromo-3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 120).



25 Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 115 mg), 1-metil-3-fenil-piperazina (77 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se calentó en un microondas durante 30 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a una mezcla de paladio sobre carbono (10%, 50 mg) y tetrahidrofurano (1 ml) y se agregó 1,4-ciclohexadieno (1 ml). La mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno dentro de un horno de microondas durante 2.5 horas a 120 °C. Se agregó una porción adicional de paladio sobre carbono (50 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se calentó durante 1 hora a 120 °C. Después de enfriar, se agregó ciclopilamina (0.3 ml) seguido por la adición gota a gota de una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 2.5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se detuvo con NH₄Cl saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente

acetonitrilo) proporcionó N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-metil-3'-oxo-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*,3'*H*-[1,2']bipirazinil-4'-il)-benzamida (49 mg) y 3-(6'-Bromo-4-metil-3'-oxo-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*,3'*H*-[1,2']bipirazinil-4'-il)-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (8 mg).

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

5 MS: APCI(+ve) 444 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.45 (1H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.75 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.52 - 7.42 (3H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.16 (1H, m), 6.98 (2H, s), 6.17 y 6.07 (1H, 2 x s. a), 3.27 - 3.10 (1H, m), 2.90 - 2.70 (2H, m), 2.48 - 2.37 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.11 y 2.04 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

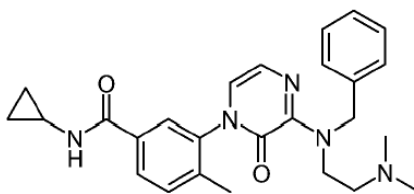
3-[5-Bromo-3-(4-metil-2-fenil-1-piperazinil)-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

10 MS: APCI(+ve) 522 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.42 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.77 y 7.74 (1H, 2 x d), 7.52 - 7.41 (3H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 7.27 - 7.19 (2H, m), 6.28 y 6.16 (1H, 2 x s. a), 3.29 (3H, s), 3.18 - 3.03 (1H, m), 2.89 - 2.72 (2H, m), 2.48 - 2.36 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 y 2.07 (3H, 2 x s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Ejemplo 121

15 N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) metil éster del ácido 3-[3-[[2-(Dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

20 Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 129 mg), N'-bencil-N,N-dimetiletilendiamina (0.1 ml), N,N-diisopropiletilamnia (0.1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se calentó en un microondas durante 15 minutos a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a una mezcla de paladio sobre carbono (10%, 50 mg) y tetrahidrofurano (1 ml) y se agregó 1,4-ciclohexadieno (1 ml). La mezcla se calentó en un microondas durante 60 minutos a 120 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (50 mg).

25 ¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 8.00 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35 - 7.17 (5H, m), 6.96 (1H, d), 6.50 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.97 (1H, d), 3.97 - 3.84 (4H, m), 3.90 (3H, m), 3.71 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.20 (3H, s).

b) N-Ciclopropil-3-[3-[[2-(dimetilamino)etil](fenilmetil)amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

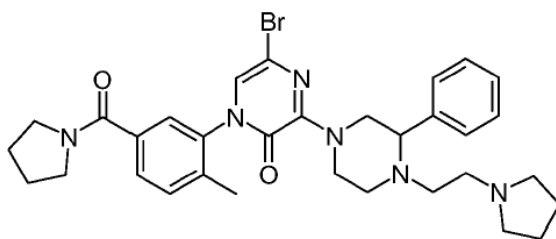
30 Una mezcla de metil éster del ácido 3-{3-[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il}-4-metil-benzoico, (Ejemplo 121a, 50 mg), ciclopropilamina (1 ml) y agua (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (10 mg).

MS: APCI(+ve) 446 (M+H⁺).

35 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8.52 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.38 - 7.19 (5H, m), 6.93 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.10 (1H, d), 4.84 (1H, d), 3.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.08 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m).

Ejemplo 122

1-[3-[5-Bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoil]-pirrolidina



- 5 Una mezcla de metil éster del ácido 33-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 200 mg), 2-fenilpiperazina (100 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1,2-dibromoetano (0.2 ml) y la mezcla se calentó en un microondas durante 2 horas a 120 °C. La mezcla se detuvo con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. Se agregó pirrolidina (0.4 ml) y la mezcla se calentó en un microondas durante 15 minutos a 100°C. Después de enfriar la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) para dar el compuesto del título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 619 (M+H⁺).

- 10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7.53 (1H, dd), 7.49 y 7.45 (1H, 2 x d), 7.45 - 7.27 (6H, m), 7.22 (1H, d), 3.49 - 3.33 (8H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.48 - 2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.12 y 2.08 (3H, s), 1.83 (4H, m), 1.56 (4H, m), 2.06 (1H, m).

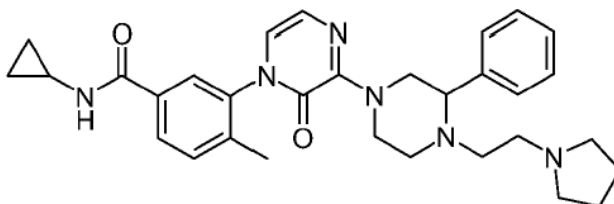
La elución adicional de la columna dio metil éster del ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (50 mg) que se usó en la siguiente etapa (Ejemplo 123).

- 15 MS: APCI(+ve) 580 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7.95 (1H, dd), 7.89 y 7.86 (1H, 2 x d), 7.54 (1H, t), 7.41 - 7.26 (5H, m), 7.23 (1H, d), 3.86 y 3.84 (3H, 2 x s), 3.39 - 3.27 (1H, m), 3.23 - 3.02 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.48 - 2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.17 y 2.12 (3H, s), 2.06 (1H, m), 1.57 (4H, m).

Ejemplo 123

- 20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



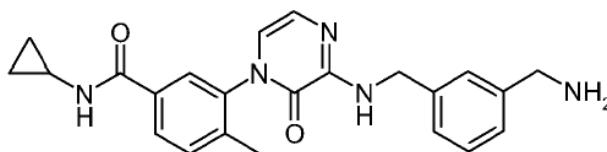
- 25 Una mezcla de metil éster del ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[3-fenil-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoico, (50 mg), formiato de amonio (322 mg), paladio al 10% sobre carbono (22 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml) y etanol (2.5 ml) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno dentro de una microondas durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se filtró y se concentró. Se agregaron ciclopropilamina (0.3 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno dentro de un horno de microondas durante 5 horas a 100 °C y se concentraron *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, TFA 0.1%: eluyente acetonitrilo) dio el compuesto del título (30 mg).

MS: APCI(+ve) 527 (M+H⁺).

- 30 ¹H RMN δ (CDCl₃, 300MHz) 8.04 y 7.88 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64 - 7.33 (6H, m), 7.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.06 - 4.65 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.58 - 2.64 (13H, m), 2.20 y 2.17 (3H, 2 x s), 2.00 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m).

Ejemplo 124

3-[3-[[[3-(Aminometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida



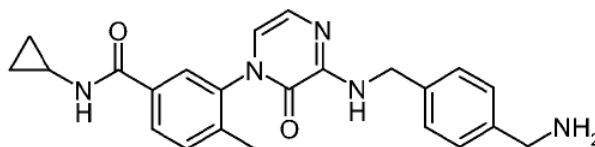
Una mezcla de ácido [[3-[[[4-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]metil]fenil]metil]-carbámico, 1,1-dimetiletil éster (Ejemplo 51, 90 mg), diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (22 mg).

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺)

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.27 - 7.13 (3H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.69 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Ejemplo 125

3-[3-[[[4-(Aminometil)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



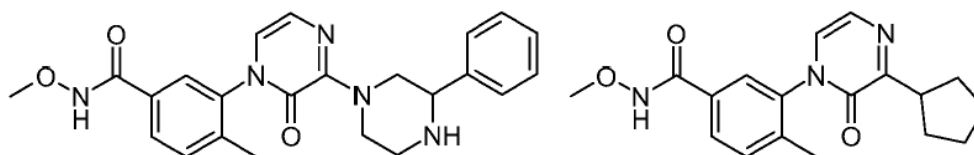
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 54 utilizando el método descrito para el Ejemplo 124.

MS: APCI(+ve) 404 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.26 (4H, s), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m).

Ejemplo 126 y Ejemplo 127

N-Metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida (Ejemplo 126) y 3-(3-ciclopentil-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-N-metoxi-4-metil-benzamida (Ejemplo 127)



Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0.21 g), N,N-diisopropiletilamnia (0.2 ml), 2-fenilpiperazina (0.12 g) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó etanol (3 ml) seguido por paladio al 10% húmedo sobre carbono (50 mg) y formiato de amonio (0.45 g). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con clorhidrato de O-metilhidroxilamina (180 mg) y tetrahidrofurano (1 ml) seguido de la adición de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 0.8 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, TFA al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó trifluoroacetato de N-metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida (50 mg) y trifluoroacetato de 3-(3-ciclopentil-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida (67 mg).

Trifluoroacetato de N-Metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(3-fenil-1-piperazinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida

MS: APCI(+ve) 420 (M+H⁺).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.77 (1H, dd), 7.66 y 7.63 (1H, 2 x d), 7.54 - 7.46 (3H, m), 7.45 - 7.32 (3H, m), 7.08 - 7.03 (2H, m), 4.83 - 4.62 (2H, m), 4.24 (1H, s), 3.71 y 3.70 (3H, 2 x s), 3.21 - 2.99 (4H, m), 2.13 y 2.10 (3H, 2 x s).

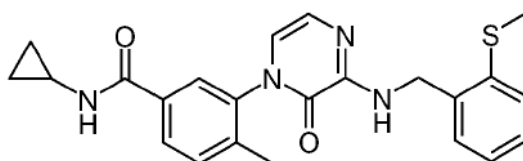
Trifluoroacetato de 3-(3-Ciclopentil-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-N-metoxi-4-metil-benzamida

5 MS: APCI(+ve) 328 (M+H⁺).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.80 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.88 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.49 (1H, quinteto), 2.09 (3H, s), 2.00 - 1.86 (2H, m), 1.84 - 1.54 (6H, m).

Ejemplo 128

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[2-(metiltio)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



10

a) Metil éster del ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2H)-pirazinil)-benzoico

Una mezcla de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 400 mg), fenol (400 mg), N,N-diisopropiletilamina (0.4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se calentó en un microondas durante 3 horas a 120°C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a una mezcla de paladio sobre carbono (10%, 38 mg) y tetrahidrofurano (1 ml). Se agregó 1,4-ciclohexadieno (2 ml) y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno dentro de un horno de microondas durante 15 minutos a 90°C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15

b) N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[2-(metiltio)fenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

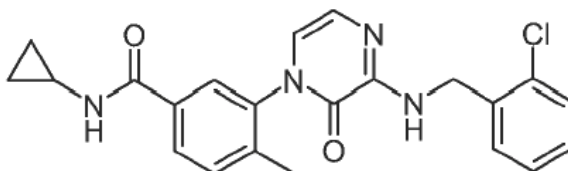
Una mezcla de metil éster del ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-2H-pirazin-1-il)-benzoico, (Ejemplo 128a, 111 mg), 2-(metiltio)-bencenometanamina (100 mg) y tetrahidrofurano (1 ml) se calentó en un microondas durante 5 horas a 120 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se agregó ciclopropilamina (0.2 ml) seguido de la adición de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 0,8 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos., se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (39 mg). MS: APCI (+ ve) 421 (M + H +).

25

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300MHz) 8.45 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.80 - 7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.33 - 7.22 (2H, m), 7.19 - 7.08 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.91 - 2.80 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.57 (2H, m).

30 Ejemplo 129

3-[3-[[[2-(Clorofenil)metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



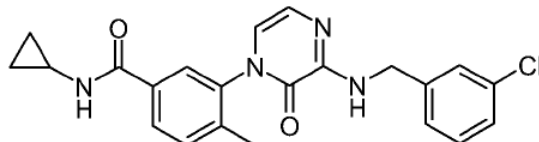
El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2H)-pirazinil)-benzoico (Ejemplo 128a) y 2-clorobencenometanamina utilizando el método descrito para el Ejemplo 128.

35 MS: APCI(+ve) 409 (M+H⁺).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.34 - 7.24 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m).

Ejemplo 130

5 3-[3-[[3-Clorofenil]metil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida



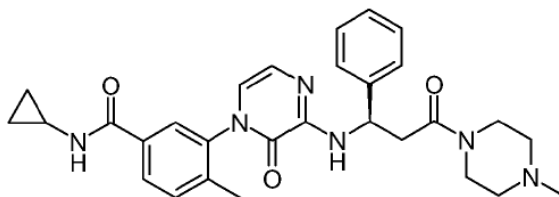
El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 4-metil-3-(2-oxo-3-fenoxi-1(2H)-pirazinil)-benzoico, (Ejemplo 128a) y 3-clorobencenometanamina utilizando el método descrito para el Ejemplo 128.

MS: APCI (+ve) 409 (M+H⁺).

10 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.39 - 7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.32 - 7.26 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Ejemplo 131

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1R)-3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



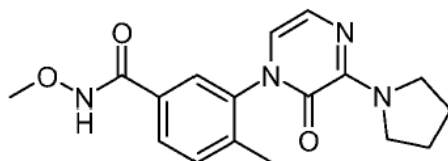
15 Una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 1.3 ml) se agregó a una mezcla agitada de 1,1-dimetiletil éster del ácido (hR)-h-[[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-bencenopropanoico (Ejemplo 87, 100 mg), 1-metilpiperazina (0.2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 20 minutos a 60 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente y se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso. La mezcla se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (60 mg).

MS: APCI(+ve) 415 (M+H⁺).

25 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.44 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.91 - 7.83 (2H, m), 7.74 y 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.31 y 7.30 (2H, 2 x t), 7.25 - 7.18 (1H, m), 6.797 y 6.794 (1H, 2 x d), 6.683 y 6.679 (1H, 2 x d), 5.47 (1H, m), 3.45 - 3.30 (8H, m), 3.19 (1H, dd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.13, 2.11, 2.10, 2.08 (6H, 4 x s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m).

Ejemplo 132

N-Metoxi-4-metil-3-[2-oxo-3-(1-pirrolidinil)-1(2H)-pirazinil]-benzamida



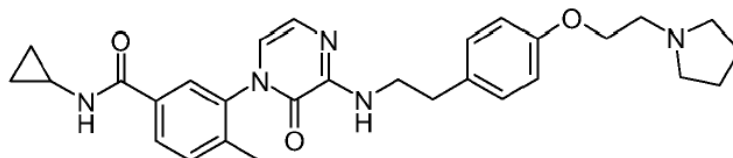
30 El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metilbenzoico usando el método descrito en el Ejemplo 126.

MS: APCI(+ve) 329 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.50 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.78 (1H, d), 3.91 - 3.72 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.96 - 1.82 (4H, m).

Ejemplo 133

5 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-1(2H)-pirazinil]-benzamida



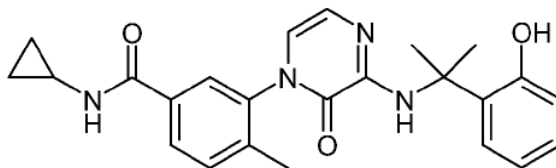
10 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0,1 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó trietilamina (0.17 ml) y 4-(2-aminoetil)-fenol (34 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se agregaron clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (120 mg), carbonato de cesio (646 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 130 °C durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó. El producto se recogió en tetrahidrofurano (3 ml) seguido por la adición de ciclopropilamina (0.15 ml) y bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 0,75 ml) porción a porción. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora antes de la adición de etanol (2 ml), formiato de amonio (300 mg) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 60 minutos, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

20 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.17 - 7.12 (2H, m), 6.89 - 6.84 (3H, m), 6.68 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.60 - 3.44 (2H, m), 2.88 - 2.78 (3H, m), 2.76 (2H, t), 2.54 - 2.46 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m).

Ejemplo 134

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



25 a) α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina

Una suspensión de cloruro de cerio anhidro (1,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) bajo nitrógeno se agitó durante 30 minutos y luego se enfrió a -78°C. Se agregó una solución de metil-litio en dietil éter (1.6 M, 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución de 2-(fenilmetoxi)-benzonitrilo (0.3 g) en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se agitó y se calentó gradualmente a -10 °C y luego se enfrió a -78°C y se detuvo con solución de amoniaco concentrada. La mezcla se agitó durante 12 hora, luego se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación usando cromatografía SCX dio el compuesto del subtítulo (360 mg).

35 b) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

40 A una solución agitada de metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 0,4 g) en tetrahidrofurano (3 ml) dentro de un vial de microondas se agregó N,N-diisopropiletilamina (200 ml) y α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (360 mg). La reacción se calentó en un microondas durante 100 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ciclopropilamina (0.5 ml). Se agregó gota a gota una solución de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en dietil éter, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron etanol (2 ml) y NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

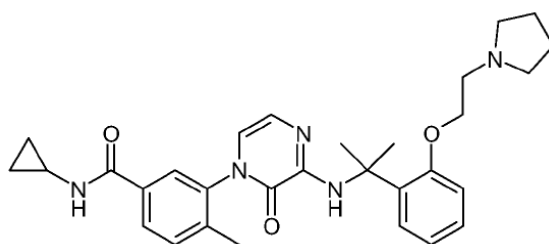
Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se recogió en etanol (3 ml) y formiato de amonio (0.3 g) y se agregó paladio al 10% sobre carbono (40 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 30 minutos a 100 °C y luego 90 minutos a 60 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, después se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO_2 eluyendo con iso-hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (330 mg).

MS: APCI(+ve) 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 9.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.06 - 7.01 (1H, m), 6.99 - 6.97 (1H, m), 6.79 - 6.72 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.64 (1H, d), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.82 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m).

Ejemplo 135

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida



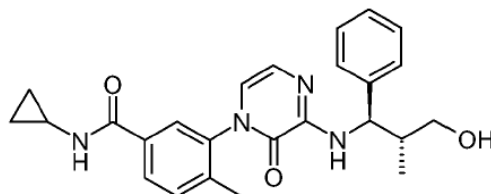
A una solución agitada de *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134, 0,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se agregaron clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)pirrolidina, (0.12 g) y carbonato de cesio (0.47 g). La reacción se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante 12 horas. Después de 2 horas se agregaron lotes adicionales de clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-pirrolidina (0.12 g) y carbonato de cesio (0.47 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas y luego a 90 °C durante 10 horas. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini - acetonitrilo/ 0.1% de fase móvil de amoniaco) proporcionó el compuesto del título como un sólido (34 mg).

MS: APCI(+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.65 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.06 - 3.94 (2H, m), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.52 - 2.43 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 1.69 - 1.61 (4H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m).

Ejemplo 136

N-Ciclopropil-3-[3-[[1(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) (2*S*)-3-[[1(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-*N*-metoxi-*N*,2-dimetil-propanamida

Se agregó gota a gota una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2*M* en tetrahidrofurano, 28 ml) a una mezcla agitada de metil éster del ácido (2*S*)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-propiónico, (Eur. J. Org. Chem. 2006, 3645, 7.5 g), clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (2.55 g) y tetrahidrofurano (65 ml) a 0°C. Después de la terminación, la mezcla se detuvo con una NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo como un sólido (8.1 g).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz) 7.72 - 7.62 (4H, m), 7.45 - 7.34 (6H, m), 3.93 (1H, dd), 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, dd), 3.20 (3H, s), 3.26 - 3.14 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.03 (9H, s)

b) (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-fenilpropil]-2-metil-2-propanosulfinaida

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (1 M, 50 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-N-metoxi-N,2-dimetil-propanamida (Ejemplo 136a, 6.2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo (250 ml) y ácido clorhídrico 2 M (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el aldehído crudo. El tetrahidrofurano (30 ml) se agregó seguido por (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinaida (2.6 g) y etóxido de titanio (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se detuvo con salmuera (100 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró *in vacuo* para dar la sulfonimina cruda, la cual se disolvió en diclorometano seco (90 ml) y la solución se enfrió a -50 °C. Se agregó una solución de bromuro de fenilmagnesio en dietil éter (3M, 13 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C durante 3 h, se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con iso-hexano: acetato de etilo (0-100%)) para dar el compuesto del subtítulo (5.2 g).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz) 7.66 - 7.62 (3H, m), 7.59 - 7.55 (3H, m), 7.45 - 7.22 (14H, m), 4.59 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.55 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 2.23 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.88 (3H, d).

c) metil éster del ácido 3-[3-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

Una mezcla de (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-fenilpropil]-2-metil-2-propanosulfinaida (Ejemplo 136b, 5,2 g), metanol (25 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 25 ml) se agitó a 50 °C durante 7 horas y se dejó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se lavó con éter para dar el hidrocloreto de amina crudo (2.0 g). Se agregó metil éster del ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 3.5 g) seguido por N,N-diisopropiletilamina (4 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. Se agregó etanol (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de paladio húmedo sobre carbono (10%, 227 mg), formiato de amonio (3 g) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (3.5 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7.96 (1H, d), 7.91 y 7.88 (1H, 2 x d), 7.84 y 7.79 (1H, 2 x d), 7.58 y 7.56 (1H, 2 x d), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.76 y 6.755 (1H, 2 x d), 6.662 y 6.657 (1H, 2 x d), 5.02 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 3.86 y 3.84 (3H, 2 x s), 3.22 - 3.14 (2H, m), 2.29 - 2.13 (1H, m), 2.16 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.87 (3H, d).

d) N-Ciclopropil-3-[3-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

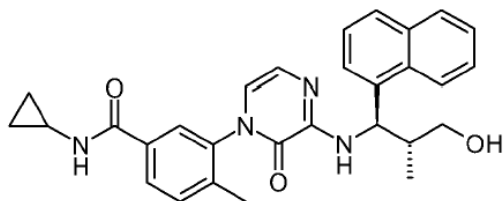
Se agregó una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 5,5 ml) gota a gota a una mezcla agitada de metil éster del ácido 3-[3-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 136c, 500 mg), ciclopropilamina (0.3 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. Después de 15 minutos la reacción se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un producto crudo del título (525 mg). La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título.

MS: APCI(+ve) 433 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.45 y 8.38 (1H, 2 x d), 7.97 - 7.83 (2H, m), 7.75 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (2H, 2 x d), 7.44 - 7.20 (5H, m), 6.77 y 6.76 (1H, 2 x d), 6.65 y 6.64 (1H, 2 x d), 5.05 - 4.99 (1H, m), 4.80 y 4.74 (1H, 2 x t), 3.23 - 3.12 (2H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.30 - 2.13 (1H, m), 2.12 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.87 (3H, d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m).

Ejemplo 137

N-Ciclopropil-3-[3-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) Metil éster del ácido 3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoico

5 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*)-3-[[[1,1-dimetiletil]difenilsilil]oxi]-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 136a) y bromuro de 1-naftalenilmagnesio utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 136a y en el 136b.

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8.34 y 8.33 (1H, 2 x d), 8.05 (1H, d), 7.98 y 7.84 (1H, 2 x d), 7.88 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.56 - 7.37 (4H, m), 7.16 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.54 - 6.46 (1H, m), 6.45 y 6.44 (1H, 2 x d), 3.93 y 3.88 (3H, 2 x s), 3.71 - 3.63 (1H, m), 3.49 - 3.40 (1H, m), 2.55 - 2.38 (1H, m), 2.31 y 2.17 (3H, 2 x s), 0.76 y 0.75 (3H, 2 x d).

10 b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil-benzamida

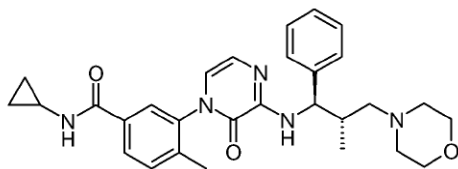
El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 3-[3-((1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-naftalen-1-il-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metil-benzoico (Ejemplo 137a) utilizando el método descrito en el Ejemplo 136c.

MS: APCI(+ve) 483 (M+H⁺).

15 ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8.47 - 8.36 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.77 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.65 - 7.45 (6H, m), 6.73 y 6.72 (1H, 2 x d), 6.67 y 6.67 (1H, 2 x d), 6.08 (1H, dd), 4.87 y 4.83 (1H, 2 x t), 3.35 - 3.26 (2H, m), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.41 - 2.30 (1H, m), 2.15 y 2.06 (3H, 2 x s), 0.87 (3H, d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m).

Ejemplo 138

20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1*R*,2*R*)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

25 Se agregó una solución de peryodinano de Dess-Martin (600 mg) en diclorometano (3 ml) gota a gota a una solución de *N*-Ciclopropil-3-(3-((1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 136, 405 mg) en diclorometano (4 ml) a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (7 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 15 minutos. y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proveer el producto crudo (475 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

b) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

30 A una solución de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-((1*R*,2*R*)-2-metil-3-oxo-1-fenil-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-benzamida (Ejemplo 138a, 135 mg) en diclorometano (4 ml) se agregó morfolina (0.2 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se detuvo con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 15 minutos. y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (45 mg).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 9.23 y 9.08 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.732 y 6.73 (1H, 2 x d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.79 - 3.58 (4H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.37 - 2.21 (3H, m), 2.14 (1H, m), 2.11 y 2.06 (3H, 2 x s), 2.02 - 1.94 (2H, m), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m).

- 5 Los siguientes Ejemplos 139 a 157 (Tabla 3) se prepararon a partir de los alcoholes y aminas correspondientes utilizando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 138b (en algunas reacciones se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Los isómeros se separaron por HPLC preparativa).

Ejemplo 139

10 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 140

3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-Acetil-1-piperazinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Ejemplo 141

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 142

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 143

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

20 **Ejemplo 144**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 145

25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 146

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(dietilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 147

30 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*2R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 148

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-[(*2R*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1 (*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 149

35 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(*2S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 150

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-[(*2S*)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

40 **Ejemplo 151**

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 152

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 153

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 154

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(1,1-dimetiletil)metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 155

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

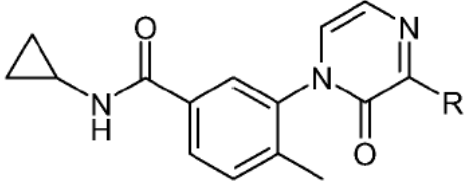
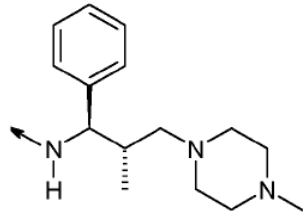
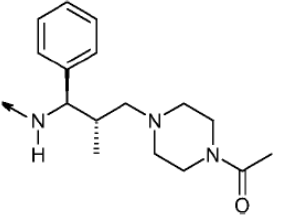
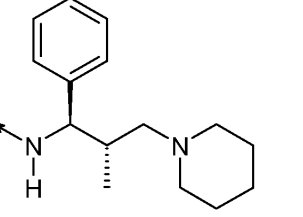
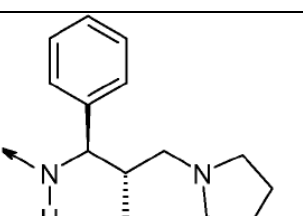
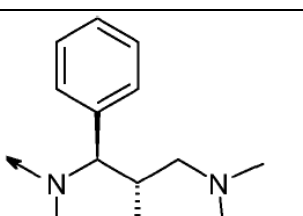
15 **Ejemplo 156**

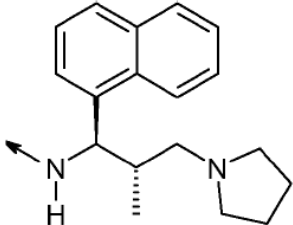
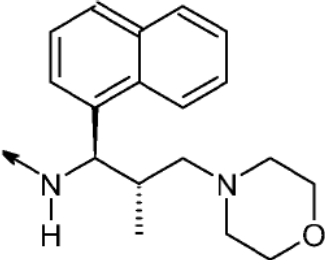
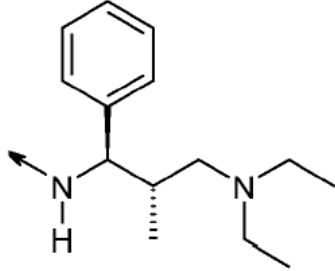
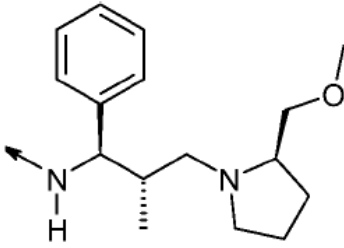
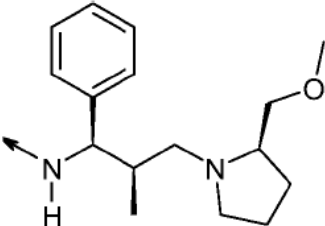
N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

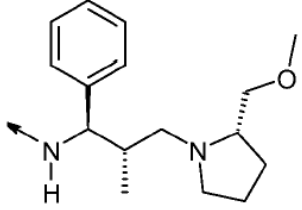
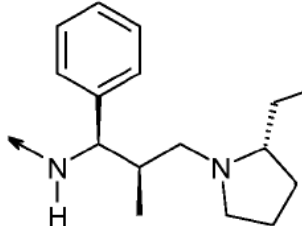
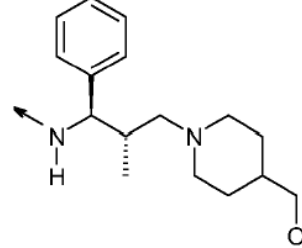
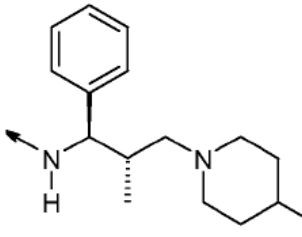
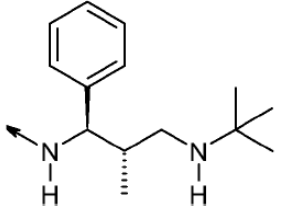
Ejemplo 157

20 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Tabla 3.

			
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
139		515	8.78 y 8.69 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.38 -7.29 (5H, m), 7.27 -7.21 (2H, m), 6.75 y 6.74 (1H, 2 x d), 6.641 y 6.635 (1H, 2 x d), 5.03 (1H, m), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.46 -2.29 (2H, m), 2.20 -2.13 (8H, m), 2.11 -2.06 (2H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.93 -1.83 (1H, m), 0.80 (3H, d), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.60 -0.50 (2H, m)
140		543	9.32 y 9.17 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.38 -7.21 (5H, m), 6.735 y 6.73 (1H, 2 x d), 6.64 (1H, d), 5.08 (1H, dd), 3.67 -3.43 (5H, m), 2.90 -2.78 (1H, m), 2.37 -2.13 (5H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 2.01 -1.94 (1H, m), 1.96 y 1.955 (3H, 2 x s), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
141		500	9.32 y 9.21 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.74 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.20 (5H, m), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.58 -2.41 (1H, m), 2.30 -2.16 (2H, m), 2.16 -2.02 (1H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.95 -1.86 (1H, m), 1.75 -1.63 (2H, m), 1.64 -1.51 (2H, m), 1.44 -1.31 (2H, m), 0.77 y 0.76 (3H, 2 x d), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.60 -0.51 (2H, m)
142		486	9.17 y 9.00 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.38 -7.28 (4H, m), 7.28 -7.21 (1H, m), 6.73 y 6.72 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 2.89 -2.79 (2H, m), 2.61 -2.30 (4H, m), 2.11 y 2.04 (3H, 2 x s), 2.05 -1.99 (1H, m), 1.82 -1.64 (4H, m), 0.83 -0.76 (3H, m), 0.73 -0.63 (3H, m), 0.60 -0.50 (2H, m)
143		460	8.80 y 8.62 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.37 -7.20 (5H, m), 6.735 y 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 (1H, d), 5.10 -5.03 (1H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.49 -2.32 (2H, m), 2.15 -2.04 (9H, m), 1.97 -1.90 (1H, m), 0.81 y 0.79 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)

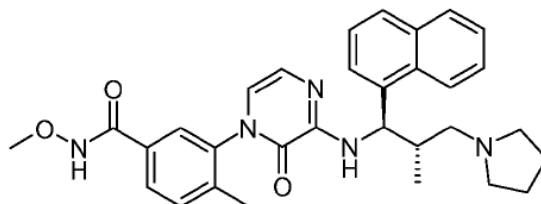
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
144		536	8.49 y 8.26 (1H, 2 x d), 8.46 y 8.41 (1H, 2 x d), 8.39 (1H, d), 7.94 (1H, dt), 7.86 (1H, d), 7.77 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.63 -7.45 (5H, m), 6.71 y 6.69 (1H, 2 x d), 6.64 y 6.63 (1H, 2 x d), 6.12 (1H, m), 2.59 -2.38 (6H, m), 2.23 -2.15 (1H, m), 2.13 y 2.04 (3H, 2 x s), 1.82 -1.68 (4H, m), 0.82 y 0.80 (3H, 2 x d), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.60 -0.50 (2H, m)
145		552	8.49 -8.18 (3H, m), 7.95 y 7.87 (1H, 2 x d), 7.83 (1H, d), 7.77 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.63 -7.45 (5H, m), 6.71 y 6.70 (1H, 2 x d), 6.65 y 6.64 (1H, 2 x d), 6.21 -6.11 (1H, m), 3.77 -3.58 (5H, m), 2.91 -2.78 (1H, m), 2.41 -2.24 (5H, m), 2.16 -2.07 (1H, m), 2.13 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.80 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)
146		488	8.69 y 8.63 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.73 y 7.72 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.36 -7.28 (4H, m), 7.27 -7.19 (1H, m), 6.732 y 6.727 (1H, 2 x d), 6.64 (1H, d), 5.11 -5.01 (1H, m), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.64 -2.30 (5H, m), 2.28 -2.13 (1H, m), 2.12 -2.04 (1H, m), 2.10 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.99 -0.90 (6H, m), 0.81 (3H, t.), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.60 -0.50 (2H, m)
147		530	9.00 y 8.97 (1H, 2 x d), 8.47 y 8.42 (1H, 2 x d), 7.86 y 7.72 (1H, 2 x d), 7.71 y 7.49 (1H, 2 x d), 7.38 -7.30 (4H, m), 7.28 -7.21 (1H, m), 6.72 y 6.71 (1H, 2 x d), 6.63 y 6.62 (1H, 2 x d), 5.20 -5.11 (1H, m), 3.44 -3.37 (1H, m), 3.27 -3.19 (1H, m), 3.22 y 3.21 (3H, 2 x s), 2.92 -2.80 (2H, m), 2.58 -2.31 (3H, m), 2.16 -2.04 (1H, m), 2.11 y 2.07 (3H, 2 x s), 2.00 (1H, d), 1.88 -1.70 (2H, m), 1.69 -1.57 (1H, m), 1.54 -1.42 (1H, m), 0.74 (3H, d), 0.72 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.52 (2H, m)
148		530	8.44 y 8.37 (1H, 2 x d), 8.31 y 8.13 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, 2 x dt), 7.75 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.44 -7.37 (2H, m), 7.35 -7.28 (2H, m), 7.25 -7.18 (1H, m), 6.77 y 6.75 (1H, 2 x d), 6.65 y 6.63 (1H, 2 x d), 4.80 -4.70 (1H, m), 3.34 -3.27 (1H, m), 3.20 y 3.20 (3H, 2 x s), 3.17 -3.10 (1H, m), 3.06 -2.99 (1H, m), 2.90 -2.80 (1H, m), 2.66 -2.54 (1H, m), 2.30 -2.10 (2H, m), 2.12 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.85 -1.73 (1H, m), 1.70 -1.58 (2H, m), 1.51 -1.39 (1H, m), 0.744 y 0.734 (3H, 2 x d), 0.71 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
149		530	8.45 y 8.39 (1H, 2 x s), 8.18 y 7.94 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, d), 7.76 y 7.70 (1H, 2 x s), 7.52 -7.45 (1H, m), 7.43 -7.29 (4H, m), 7.27 -7.18 (1H, m), 6.81 -6.74 (1H, m), 6.69 -6.62 (1H, m), 4.98 -4.87 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.18 -3.08 (1H, m), 2.99 -2.90 (1H, m), 2.89 -2.80 (1H, m), 2.60 -2.34 (4H, m), 2.21 -1.96 (2H, m), 2.13 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.86 -1.71 (1H, m), 1.69 -1.56 (2H, m), 1.53 -1.40 (1H, m), 0.90 (3H, s), 0.74 -0.64 (2H, m), 0.60 -0.50 (2H, m)
150		530	9.02 -8.95 (1H, m), 8.50 -8.35 (1H, m), 7.90 -7.83 (1H, m), 7.74 -7.66 (1H, m), 7.53 -7.44 (1H, m), 7.44 -7.16 (5H, m), 6.76 -6.58 (2H, m), 4.73 y 4.58 (1H, 2 x m), 3.43 -3.31 (1H, m), 3.26 -3.11 (4H, m), 3.08 -2.97 (1H, m), 2.93 -2.79 (1H, m), 2.6 -2.4 (2H, m), 2.30 -2.02 (5H, m), 1.88 -1.59 (3H, m), 1.52 -1.38 (1H, m), 0.78 -0.62 (5H, m), 0.61 -0.48 (2H, m)
151		530	9.08 y 8.87 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.37 -7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 4.36 (1H, t), 3.18 (2H, t), 3.14 -3.00 (1H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.78 -2.69 (1H, m), 2.12 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.96 -1.84 (2H, m), 1.80 -1.70 (1H, m), 1.69 -1.54 (2H, m), 1.50 -1.37 (1H, m), 1.36 -1.21 (2H, m), 0.80 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
152		516	9.18 y 9.06 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.38 -7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 3.52 -3.41 (1H, m), 2.93 -2.78 (2H, m), 2.62 -2.37 (2H, m), 2.25 -2.00 (1H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.98 -1.45 (6H, m), 0.78 y 0.77 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
153		488	9.14 y 9.09 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.48 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.40 -7.27 (4H, m), 7.26 -7.19 (1H, m), 6.74 -6.68 (1H, m), 6.63 -6.58 (1H, m), 5.11 -5.02 (1H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.40 -2.27 (2H, m), 2.25 -2.13 (1H, m), 2.10 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.01 (9H, s), 0.83 y 0.82 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
154		502	8.47 y 8.41 (1H, 2 x d), 8.08, 7.83 y 7.87 (2H, 3 x d), 7.75 y 7.73 (1H, 2 x s), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.28 (4H, m), 7.26 -7.18 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.66 y 6.65 (1H, 2 x d), 5.14 y 5.05 (1H, 2 x dd), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.41 -2.20 (2H, m), 2.14, 2.11, 2.09 y 2.07 (6H, 4 x s), 2.04 -1.95 (1H, m), 0.96 y 0.94 (9H, 2 x s), 0.84 y 0.81 (3H, 2 x d), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
155		503	8.69 y 8.54 (1H, 2 x d), 8.44 y 8.38 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (2 x d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 -7.28 (4H, m), 7.26 -7.19 (1H, m), 6.75 y 6.74 (1H, 2 x d), 6.63 y 6.62 (1H, 2 x d), 5.03 (1H, dd), 2.90 -2.78 (1H, m), 2.42 -2.22 (7H, m), 2.12 y 2.05 (3H, 2 x s), 2.09 (6H, s), 0.84 (3H, d), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)
156		517	8.59 y 8.55 (1H, 2 x d), 8.46 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, d), 7.74 y 7.72 (1H, 2 x d), 7.50 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.40 -7.29 (5H, m), 7.28 -7.20 (1H, m), 6.751 y 6.747 (1H, 2 x d), 6.65 (1H, d), 5.11 -5.03 (1H, m), 2.90 -2.80 (1H, m), 2.45 -2.28 (6H, m), 2.20, 2.18, 2.13, 2.11, 2.10 y 2.07 (12H, 6 x s), 2.04 -1.96 (1H, m), 0.81 (3H, d), 0.74 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
157		502	8.48 -8.36 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7. (1H, 2 x d), 7.40 -7.28 (4H, m), 7.26 -7.18 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.63 y 6.62 (1H, 2 x d), 5.11 -5.03 (1H, m), 2.91 -2.78 (1H, m), 2.41 -2.02 (5H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.88 (9H, s), 0.85 (3H, d), 0.74 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)

Ejemplo 158

N-Metoxi-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



5

a) metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[*(1R,2R)*-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-oxopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de metil éster del ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-2-metil-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 137a) utilizando el método descrito en el Ejemplo 138a.

10

b) metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-oxopropil] amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-benzoico (Ejemplo 158a) utilizando el método descrito en el Ejemplo 138b.

5 MS: APCI(+ve) 511 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.53 - 8.21 (2H, m), 8.03 - 7.75 (4H, m), 7.66 - 7.43 (6H, m), 6.75 - 6.57 (2H, m), 6.19 - 6.04 (1H, m), 3.87 y 3.84 (3H, s), 2.50 - 2.39 (6H, m), 2.29 - 2.18 (1H, m), 2.17 y 2.08 (3H, 2 x s), 2.50 - 2.39 (6H, m), 1.82 - 1.68 (4H, m), 0.82 y 0.80 (3H, 2 x d).

10 c) *N*-Metoxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

15 Se agregó una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2 M en dietil éter, 1.2 ml) gota a gota a una mezcla agitada de metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-(1-naftalenil)-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzoico (Ejemplo 158b, 90 mg), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (65 mg) y tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos la reacción se detuvo con una NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (65 mg).

MS: APCI(+ve) 526 (M+H⁺).

20 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.81 y 11.75 (1H, 2 x s), 8.40 (1H, dd), 8.57 - 8.18 (1H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70 - 7.48 (6H, m), 6.72 y 6.70 (1H, 2 x d), 6.66 - 6.63 (1H, m), 6.16 - 6.06 (1H, m), 3.71 y 3.68 (3H, 2 x s), 2.64 - 2.40 (4H, a), 2.27 - 2.11 (1H, a), 2.14 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.82 - 1.68 (4H, a), 0.89 - 0.77 (3H, a).

Los siguientes Ejemplos 159-161 (Tabla 4) se prepararon a partir de alcoholes correspondientes (Ejemplos 136c o 137a) y aminas utilizando el método descrito para el Ejemplo 158.

Ejemplo 159

25 *N*-Metoxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 160

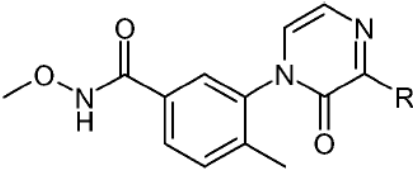
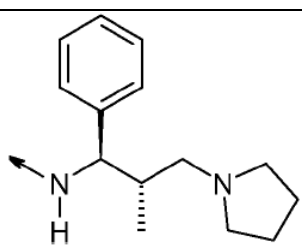
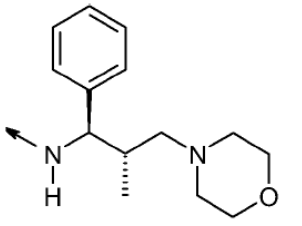
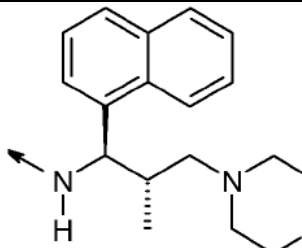
N-Metoxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 161

N-Metoxi-4-metil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-2-metil-3-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

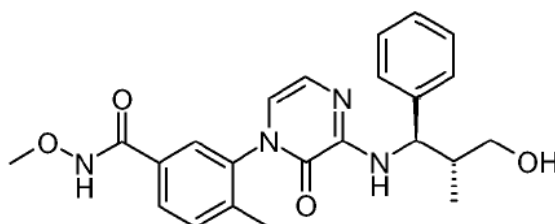
30

Tabla 4

			
Ejemplo	R	MS[M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN (DMSO-d ₆)
159		476	11.84 y 11.76 (1H, 2 x s), 9.46 -9.29 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.69 y 7.64 (1H, 2 x s), 7.60 -7.22 (5H, m), 6.84 y 6.83 (1H, 2 x d), 6.76 y 6.75 (1H, 2 x d), 5.23 -5.09 (1H, m), 3.71 y 3.68 (3H, 2 x s), 3.64 -3.48 (2H, m), 3.19 -2.77 (3H, m), 2.65 -2.54 (1H, m), 2.16 y 2.08 (3H, 2 x s), 2.01 -1.78 (5H, m), 1.06 y 1.05 (3H, 2 x d)
160		492	9.24 y 9.09 (1H, 2 x d), 7.79 (1H, d), 7.65 y 7.61 (1H, 2 x d), 7.52 y 7.51 (1H, 2 x d), 7.38 -7.21 (6H, m), 6.73 (1H, d), 6.643 y 6.639 (1H, 2 x d), 5.07 (1H, dd), 3.81 -3.59 (4H, m), 3.71 y 3.69 (3H, 2 x s), 2.35 -2.22 (3H, m), 2.21 -2.09 (1H, m), 2.12 y 2.07 (3H, 2 x s), 1.98 (1H, dd), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d)
161		542	11.81 y 11.75 (1H, 2 x s), 8.49 -8.18 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70 -7.48 (6H, m), 6.72 y 6.70 (1H, 2 x d), 6.65 y 6.645 (1H, 2 x d), 6.21 -6.13 (1H, m), 3.75 -3.60 (4H, m), 3.71 y (3H, 2 x s), 2.61 -2.42 (4H, m), 2.42 -2.26 (2H, m), 2.14 y 2.06 (3H, 2 x s), 2.07 (1H, m), 0.80 y 0.78 (3H, 2 x d)

Ejemplo 162

- 5 Trifluoroacetato de 3-[3-[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida



- 10 Se agregó una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (2M en tetrahydrofurano, 5,5 ml) gota a gota a una mezcla agitada de metil éster del ácido 3-[3-((1*R*,2*R*)-3-hidroxi-2-metil-1-fenil-propilamino)-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il]-4-metilbenzoico (Ejemplo 136c, 374 mg), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (200 mg) y tetrahydrofurano (5 ml) a 0 °C. Después de 15 minutos la reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. La fase

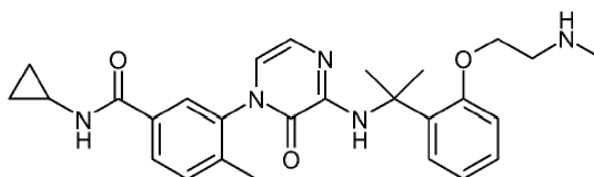
orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un producto crudo del título (392 mg). La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, TFA al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título.

MS: APCI(+ve) 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)

- 5 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.77 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.68 y 7.62 (1H, 2 x s), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.33 (2H, t), 7.24 (1H, t), 6.80 - 6.75 (1H, m), 6.71 - 6.66 (1H, m), 5.04 - 4.97 (1H, m), 3.71 y 3.68 (3H, 2 x s), 3.23 - 3.12 (2H, m), 2.31 - 2.20 (1H, m), 2.14 y 2.07 (3H, 2 x s), 0.88 (3H, d).

Ejemplo 163

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



10

Se agregaron carbonato de potasio (330 mg) y 1-bromo-2-cloroetano (0.2 ml) a una solución agitada de *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134, 0.1 g) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 83°C durante 16 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con agua y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo (120 mg) se trató con metilamina al 33% en etanol (3 ml) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 60 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (65 mg).

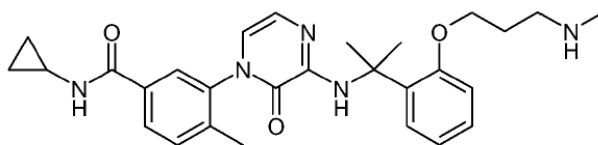
15

MS: APCI(+ve) 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 20 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.22 - 7.17 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.94 - 6.85 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.04 - 3.92 (2H, m), 2.89 - 2.80 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.52 (2H, m).

Ejemplo 164

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(metilamino)propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



25

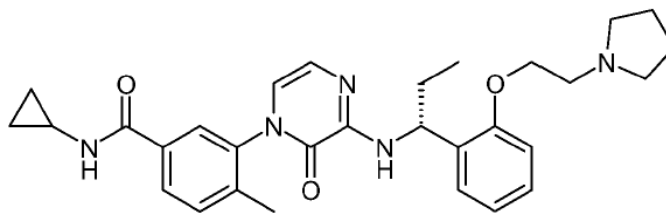
El compuesto del título se preparó a partir de *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134) y 1-bromo-3-cloropropano utilizando el método descrito para el Ejemplo 163.

MS: APCI(+ve) 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 30 ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.23 - 7.17 (1H, m), 6.98 - 6.88 (3H, m), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.05-3.93 (2H, m), 2.88 - 2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00 - 1.91 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.83 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m).

Ejemplo 165

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1(1*R*)-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



a) (S)-2-metil-*N*-[(1*R*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]-2-propanosulfínamida y (S)-2-metil-*N*-[(1*S*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]-2-propanosulfínamida

5 Se agregaron (S)-2-metil-2-propanosulfínamida (398 mg) y sulfato de cobre (II) anhídrido (1.15 g) a una solución agitada de 2-(2-hidroxiétoxi)-benzaldehído (0.5 g) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, luego se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con diclorometano (15 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M, 4.5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó calentar a -10 °C durante dos horas, luego se detuvo con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 1:1 acetato de etilo/isohehexano) proporcionó ambos compuestos de los subtítulos.

(S)-2-metil-*N*-[(1*R*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]-2-propanosulfínamida (330 mg)

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 7.29 (1H, dd), 7.20 - 7.15 (1H, m), 6.96 - 6.88 (2H, m), 5.17 (1H, d), 4.90 (1H, t), 4.53 (1H, d), 4.04 - 3.93 (2H, m), 3.73 (2H, c), 1.86 - 1.67 (2H, m), 1.05 (9H, s), 0.82 (3H, t).

15 (S)-2-metil-*N*-[(1*S*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]-2-propanosulfínamida (360 mg)

¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 7.32 (1H, dd), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.97 - 6.87 (2H, m), 5.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 4.43 - 4.37 (1H, m), 4.06 - 3.95 (2H, m), 3.73 (2H, c), 1.81 - 1.62 (2H, m), 1.11 (9H, s), 0.82 (3H, t).

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

20 Una mezcla de (S)-2-metil-*N*-[(1*R*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi)fenil]propil]-2-propanosulfínamida (Ejemplo 165a, 330 mg), metanol (10 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 400 mg), trietilamina (0.92 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días antes de la adición de ciclopropilamina (0.5 ml) y bromuro de ciclopropilmagnesio (2 M en dietil éter, 5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se detuvo con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trató con etanol (5 ml) se agregó seguido por la adición de formiato de amonio (0.42 g) y paladio al 10% sobre carbono (60 mg). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 2 horas a 100 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo (410 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[(1*R*)-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)étoxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

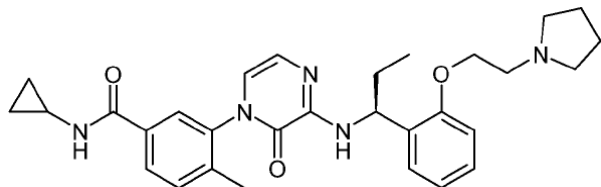
35 Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.21 ml) a una solución agitada de *N*-Ciclopropil-3-[3-[(1*R*)-1-[2-(2-hidroxiétoxi) fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (410 mg) y trietilamina (0.5 ml) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua y la fase orgánica se separó, (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con diclorometano (10 ml) y pirrolidina (0.73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini, amoniaco al 0.1%: eluyente acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido (147 mg).

40 MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

45 ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.40 - 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.25 (1H, m), 7.23 - 7.17 (1H, m), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.92 - 6.86 (1H, m), 6.81 - 6.78 (1H, m), 6.69 - 6.65 (1H, m), 5.26 - 5.19 (1H, m), 4.15 - 4.08 (2H, m), 2.88 - 2.80 (3H, m), 2.60 - 2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.89 - 0.82 (3H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m).

Ejemplo 166

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1*S*]-1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]propil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



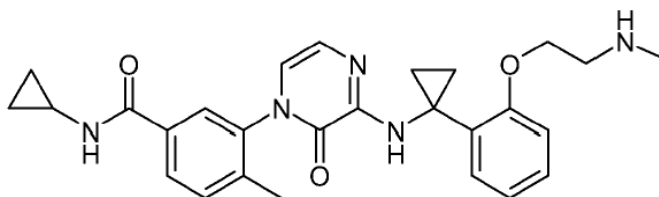
5 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-2-metil-*N*-[[1*S*]-1-[2-(2-hidroxi)etoxi]fenil]propil]-2-propanosulfonamida (Ejemplo 165a) utilizando el método descrito para el Ejemplo 165b y 165c.

MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.40 - 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.25 (1H, m), 7.23 - 7.17 (1H, m), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.92 - 6.86 (1H, m), 6.80 (1H, t), 6.67 (1H, dd), 5.26-5.18 (1H, m), 4.16 - 4.08 (2H, m), 2.89 - 2.79 (3H, m), 2.61 - 2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.72 - 1.64 (4H, m), 0.89 - 0.82 (3H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m).

Ejemplo 167

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



15 a) 1-(2-(Benciloxi)fenil)ciclopropanamina

Se agregó isopropóxido de titanio (IV) (1.62 ml) a una solución agitada de 2-(benciloxi)benzocitrilo (1.05 g) en dietil éter (25 ml) enfriada a -78°C bajo N₂ seguido por la adición gota a gota de bromuro de etilmagnesio (3.67 ml de una solución 3M en dietil éter). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó trifluoruro de boro éterato de dietilo (1.27 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con HCl 1 M (30 ml). Se agregó dietil éter (30 ml) y se separó la capa orgánica. A la capa acuosa se agregó NaOH al 10% acuoso (50 ml) y dietil éter y este se filtró a través de celita para eliminar los sólidos (los cuales se lavaron con dietil éter adicional). Esta mezcla se extrajo con dietil éter (2 x 70 ml) y diclorometano (70 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en un cartucho SCX de 10 g. Las impurezas se lavaron a través con metanol (50 ml) y se desecharon. La elución con amoníaco metanólico 7 N (25 ml) y la evaporación *in vacuo* dieron el compuesto del subtítulo como un aceite marrón (0.625 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.47 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (td, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.07 (dd, 2H), 0.89 (dd, 3H).

b) 3-(3-(1-(2-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzoato de metilo

30 A metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico, (Ejemplo 1b, 0,7 g) en THF (3 ml) se agregó 1-(2-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (Ejemplo 167a, 0,625 g) y *N,N*-diisopropilamina (0,43 ml) y la reacción se calentó en un microondas CEM Discover a 120 °C durante 80 minutos en un vial sellado de 10 ml de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el producto crudo purificado (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 50-100% de diclorometano en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo como una espuma color naranja (0.62 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.94 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 5H), 7.35 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (td, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27 - 1.08 (m, 4H).

c) 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-4-metilbenzoato de metilo

A 3-(3-(1-(2-(benciloxi)fenil)ciclopropilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 167b, 543 mg) en etanol (15 ml) se agregó formiato de amonio (855 mg) y 10% Pd/C (103 mg) y la reacción se calentó a 75°C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celita y los sólidos se lavaron con etanol. El filtrado se recogió y los volátiles se eliminaron *in vacuo* para dar un sólido de color amarillo pálido. Se agregaron diclorometano y agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto del subtítulo una espuma de color blancuzco (331 mg).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H).

d) *N*-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida

A ciclopropilamina (0.60 mL, 8,46 mmol) y 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 167c, 0,331 g) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de isopropilmagnesio (0.85 ml de una solución 2 M en THF) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora y luego se agregó cloruro de isopropilomagnesio adicional (0.85 ml de una solución 2 M en THF) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se agregó cuidadosamente agua y HCl acuoso 2 M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto del subtítulo como un sólido color amarillo (0.342 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.51 (m, 2H).

e) 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida

A *N*-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 167d, 0.34 g) en acetonitrilo (5 ml) bajo nitrógeno, se agregó carbonato de potasio (1.13 g), seguido por 1-bromo-2-cloroetano (1.35 ml) y la reacción se calentó a 95°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celita y la torta del sólido se lavó con acetonitrilo adicional. Los filtrados se recogieron y los solventes se eliminaron *in vacuo* para dar el producto del subtítulo como un sólido de color naranja-marrón (0.373 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.26 - 1.06 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H).

f) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(1-(2-(2-(metilamino)etoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)]benzamida

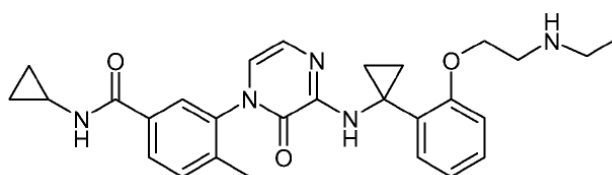
A 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 167e, 100 mg) en un vial de microondas de 10 ml se agregó metilamina (2 ml de una solución al 33% en etanol). Esta se selló y se calentó en un microondas CEM Discover durante 30 minutos a 100 °C. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se recogió en metanol y se purificaron por HPLC preparativa (columna de ACE, TFA al 0.1%: acetonitrilo eluyente) proporcionando el compuesto del título. Este se disolvió en acetonitrilo y se filtró a través de resina SCX eluyendo con acetonitrilo y metanol (desechado), seguido por NH₃ 7 N en metanol. Las fracciones básicas se recogieron y se eliminaron los volátiles *in vacuo*. La trituración con dietil éter proporcionó el producto del título como un sólido blanco (46 mg).

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.20 - 1.01 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H).

Ejemplo 168

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-Benzamida



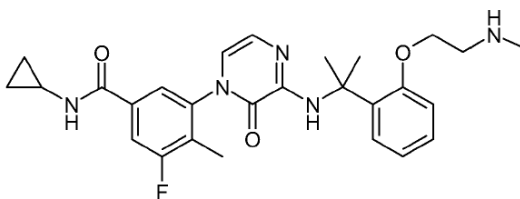
El producto del título se preparó a partir de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 167e) y etilamina (70% en agua) en etanol como cosolvente usando un método similar al descrito para el ejemplo 167F.

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.22 - 0.97 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H).

Ejemplo 169

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



10

a) etil éster del ácido 3-Fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico

- 15 A 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de etilo (J. Chem Soc 1960, 672-6; 5 g) sólido a 0 °C se agregó ácido tetrafluorobórico acuoso al 48% enfriado con hielo (35 ml) lentamente (exotermia) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó nitrito de sodio (1.69 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después se agregó ácido tetrafluorobórico adicional (15 ml). Después de 1 hora, el precipitado se filtró (precaución - potencialmente explosivo), se lavó con agua y dietil éter para proveer un sólido (1.27 g). Este se diluyó con arena sólida y se calentó a 130 °C durante 1 hora (se observó liberación de gas). Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó diclorometano (30 ml) y los sólidos se filtraron. El filtrado se recogió y el solvente se eliminó *in vacuo* para proveer el producto crudo en forma de un aceite. Este se combinó con el producto crudo de una reacción idéntica llevada a cabo en escala de 1/5 y se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo como un sólido amarillo (1.43 g).
- 20

¹H RMN δ (CDCl₃) 8.37 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.53 (d, 3H), 1.42 (t, 3H).

b) etil éster del ácido 3-Amino-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 25 Se bombeó etil éster del ácido 3-fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico, (Ejemplo 169a, 1,43 g) en etanol (30 ml) continuamente a través de un cartucho de Pd/C durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Los solventes se eliminaron para dar el producto del subtítulo (1.20 g) como un sólido. ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (d, 3H), 1,37 (t, 3H).

c) etil éster del ácido 3-[(Cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 30 A una solución agitada de etil éster del ácido 3-amino-5-fluoro-4-metil-benzoico, (Ejemplo 169b, 1,2 g) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se agregó N-etildisopropilamina (1.28 ml) seguido de bromoacetónitrilo (0.51 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 14 horas. Se agregó bromoacetónitrilo adicional (0.21 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se agregó más bromoacetónitrilo (0.21 ml) y se continuó el calentamiento durante unas 12 horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. Se agregaron HCl acuoso (30 ml, 1 N) y acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto del subtítulo (1.43 g) como un sólido.
- 35

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

d) etil éster del ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-1(2H)-pirazinil)-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 40 A una suspensión agitada de etil éster del ácido 3-[(cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 169c, 1.43 g) en diclorometano (13 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se agregó DMF (0.04 ml) y bromuro de oxalilo (1.70 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas se agregaron adicionalmente bromuro de oxalilo (0.85 ml) y DMF (0.04 ml) y la reacción se agitó durante 14 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* (precaución: volátiles contienen bromuro de oxalilo). El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con diclorometano) para dar el producto del subtítulo (1.23 g). ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.32 (t, 3H).

e) etil éster del ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metilbenzoico

Se disolvió etil éster del ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 169d, 1.137 g, 2.62 mmol) en dioxano (10 ml). α,α -dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 134a, 0,63 g) y *N*-etil-diisopropilamina (0.67 ml, 3.93 mmol) se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proveer el producto crudo. Esto se purificó por (cromatografía de SiO_2 eluyendo con diclorometano) para proveer el producto del subtítulo (1.55 g). MS: APCI (+ ve) 595 (M + H) +.

10 f) 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

15 Se agregó ciclopropilamina (1.86 ml) a etil éster del ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 169E, 1.6 g) en THF (24 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y luego se agregó cloruro de isopropilmagnesio (5.28 ml de una solución 2 M en THF) gota a gota durante 10 minutos. La solución resultante se agitó a 75°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se acidificó con HCl 2M y se extrajo en diclorometano. Las fracciones orgánicas se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (0.7 g).

20 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.97 (d, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.76 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H). MS: APCI(+ve) 605 (M+H) $^+$.

g) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

El producto del título se preparó a partir de 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (ejemplo 169F, 0,7 g) usando un método de hidrogenación similar al descrito para el ejemplo 167c.

25 MS: APCI(+ve) 437 (M+H) $^+$.

h) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida

El producto del título se preparó a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (ejemplo 169 g, 0.33 g) y 1-bromo-2-cloroetano usando un método similar al descrito para el ejemplo 167e. MS: APCI (+ ve) 500 (M + H) +.

30 i) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

35 El producto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (ejemplo 169h) y metilamina usando un método similar al descrito para el ejemplo 167F. La purificación se realizó por RPHPLC (0.2% de amoniaco/gradiente de MeCN en una columna Phenominex).

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.52 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.83 (s, 6H), 0.73 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.52 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 494 (M+H) $^+$.

40 Los siguientes Ejemplos 170 a 197 (Tabla 5) se prepararon a partir del alcohol correspondiente (Ejemplo 136d) y aminas usando los métodos descritos para el Ejemplo 138.

Ejemplo 170

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(*R,S*)-2-metil-3-(4-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

45 Ejemplo 171

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1(*R,S*)-2-metil-3-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 172

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-(1-piperazinil)propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 173

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(hexahidro-4-metil-1-*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 174

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4-fluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 175

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 176

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

15 **Ejemplo 177**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-1-fenil-3-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]propil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 178

20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-(3-oxo-1-piperazinil)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 179

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 180

25 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*3R*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 181

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*3S*)-3-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

30 **Ejemplo 182**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(2-metilpropil)amino]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 183

N-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2S)*-3-(ciclopropilamino)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

35 **Ejemplo 184**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[*(1R,2S)*-2-metil-3-[(*2R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(*2H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 185

N-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-[(3*S*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 186

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-[(3*R*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 187

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-metil-3-[(2*R*)-2-metil-1-piperazinil]-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 188

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 189

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-metil-1-fenil-3-(4-tiomorfolinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 190

15 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-[(3*S*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 191

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-metil-1-fenil-3-[4-(tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienil)-1-piperazinil]propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

20 **Ejemplo 192**

1-[(2*S*,3*R*)-3-[4-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-2-metil-3-fenilpropil]-4-piperidinocarboxamida

Ejemplo 193

25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 194

N-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 195

30 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-metil-1-fenil-3-(4-piperidinilamino)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

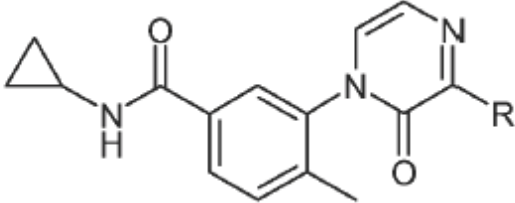
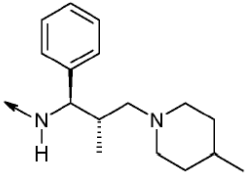
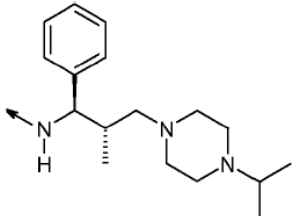
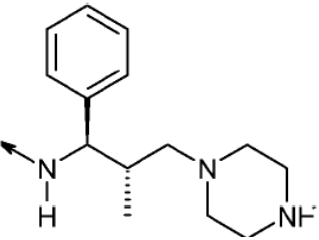
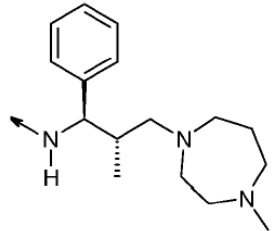
Ejemplo 196

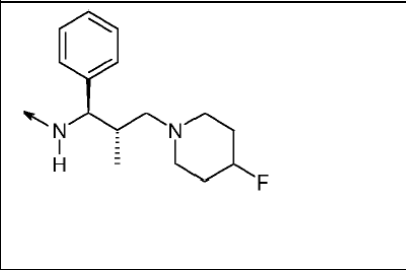
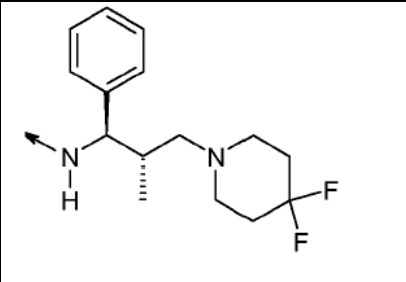
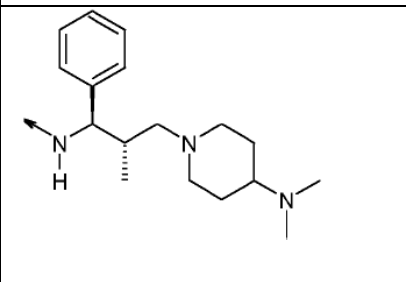
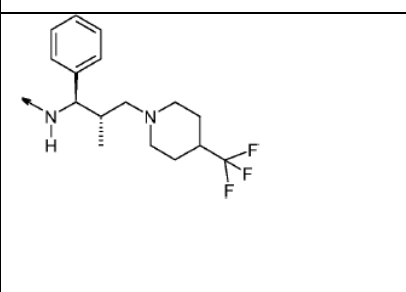
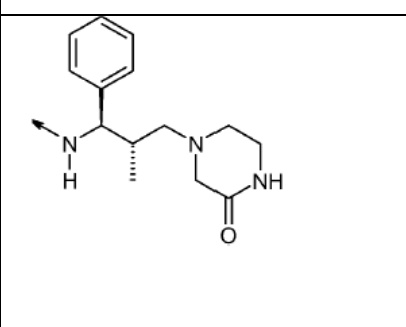
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-2-metil-3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

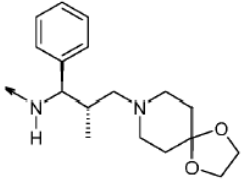
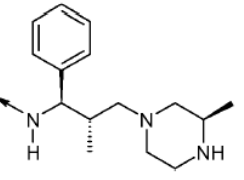
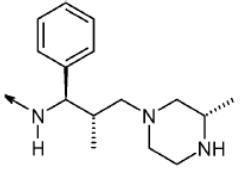
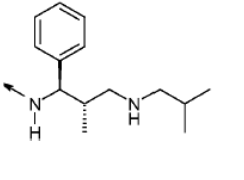
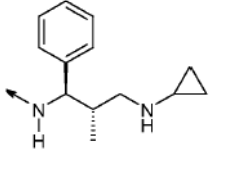
35 **Ejemplo 197**

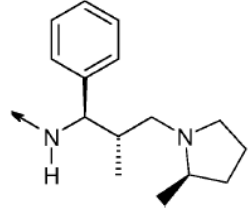
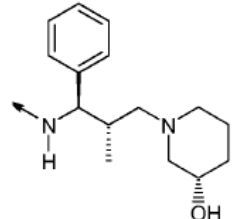
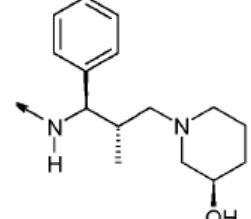
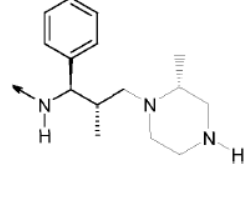
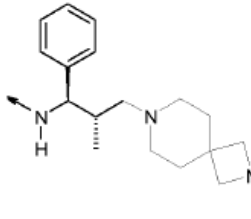
N-Ciclopropil-3-[3-[[[1*R*,2*S*]-3-(2,2-dimetil-1-pirrolidinil)-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

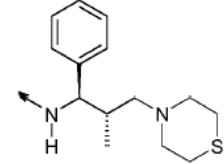
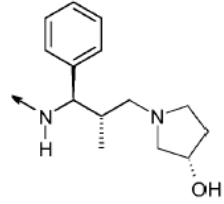
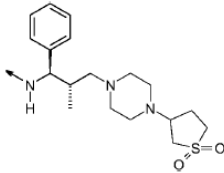
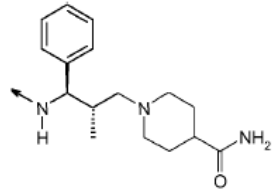
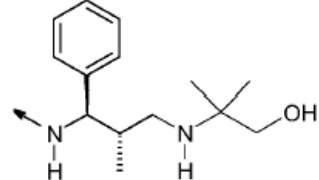
Tabla 5.

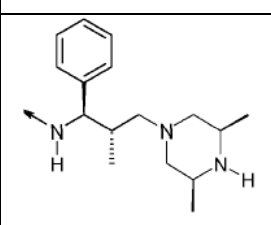
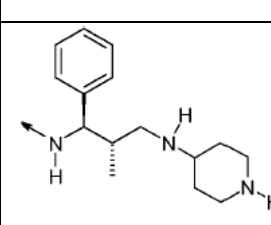
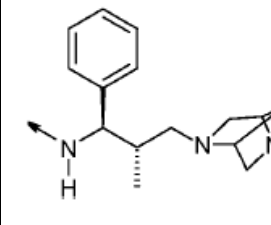
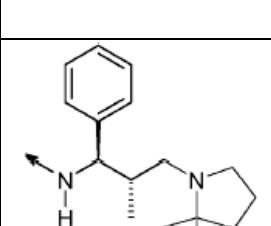
			
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
170		514	9.09 y 8.87 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.88 -7.84 (1H, m), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.37 -7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10 -5.03 (1H, m), 3.10 -2.96 (1H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.75 -2.66 (1H, m), 2.53 -2.40 (1H, m), 2.16 -2.02 (1H, m), 2.12 y 2.06 (3H, s), 1.96 -1.84 (2H, m), 1.81 -1.72 (1H, m), 1.63 -1.42 (3H, m), 1.39 -1.25 (2H, m), 0.85 (3H, d), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
171		543	8.90 y 8.65 (1H, 2 x d), 8.44 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.88 -7.82 (1H, dt), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.37 -7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 y 6.63 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.64 -2.19 (7H, m), 2.36-2.20 (2H, br m), 2.17 -2.03 (1H, m), 2.13 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.98 -1.90 (1H, m), 0.92 (6H, d), 0.81 y 0.79 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)
172		501	9.32 y 9.19 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.39 -7.20 (5H, m), 6.72 y 6.71 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 2.91 -2.69 (m, 5H), 2.25 -2.04 (3H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.95 -1.88 (1H, m), 0.78 y 0.76 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
173		506	8.89 y 8.72 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.71 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.20 (5H, m), 6.735 y 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 (1H, d), 5.13 -5.04 (1H, m), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.75 -2.50 (7H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.27 -2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12 y 2.06 (3H, 2 x s), 1.84 -1.71 (2H, m), 0.79 y 0.77 (3H, 2 x d), 0.72 -0.65 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
174		518	9.31 y 9.19 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.39 -7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10 -5.04 (1H, m), 4.71 (1H, d), 2.91 -2.78 (1H, m), 2.73 -1.71 (11H, m), 2.11 y 2.05 (3H, s), 0.78 y 0.77 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
175		536	9.25 y 9.08 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, d), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.39 -7.22 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11 -5.04 (1H, m), 2.89 -2.79 (1H, m), 2.76 -1.95 (11H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.73 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
176		543	9.21 y 9.01 (1H, d), 8.44 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.88 -7.82 (1H, m), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.46 (1H, 2 x d), 7.38 -7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 3.16 -3.01 (1H, m), 2.89 -2.71 (m, 2H), 2.12, 2.10, 2.10 y 2.06 (9H, 4 x s), 2.19 -1.49 (10H, m), 0.78 y 0.77 (3H, 2 x d), 0.71 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
177		568	8.95 y 8.67 (1H, 2 x d), 8.44 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.85 (1H, dd), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.38 -7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11 -5.01 (1H, m), 3.23 -3.08 (1H, m), 2.89 -2.78 (2H, m), 2.57 -1.54 (10H, m), 2.12 y 2.06 (3H, 2 x s), 0.82 y 0.79 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)
178		515	8.69 y 8.53 (1H, 2 x d), 8.46 y 8.40 (1H, 2 x d), 7.85 (1H, d), 7.75 -7.68 (2H, m), 7.48 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.39 -7.22 (5H, m), 6.75 y 6.74 (1H, 2 x d), 6.65 y 6.64 (1H, 2 x d), 5.11 -5.03 (1H, m), 3.46 -3.34 (1H, m), 3.21 -3.10 (1H, m), 3.00 -2.70 (4H, m), 2.44 -2.29 (1H, m), 2.22 -2.09 (1H, m), 2.11 y 2.04 (3H, 2 x s), 2.08 -2.00 (1H, m), 0.83 y 0.82 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
179		558	9.34 y 9.22 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.87 (1H, dd), 7.73 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.21 (5H, m), 6.715 y 6.713 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.82 (4H, d), 2.89 -2.78 (1H, m), 2.71 -2.54 (1H, m), 2.42 -2.25 (2H, m), 2.23 -2.08 (1H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.88 -1.77 (3H, m), 1.75-1.64 (3H, m), 0.77 y 0.76 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.59 -0.51 (2H, m)
180		515	9.30 y 9.20 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.20 (5H, m), 6.715 y 6.711 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 3.08 -2.71 (4H, m), 2.64 -2.55 (1H, m), 2.19 -2.08 (1H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.94 -1.78 (4H, m), 1.46 -1.36 (1H, m), 0.88 y 0.87 (3H, 2 x d), 0.78 y 0.76 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.58 -0.51 (2H, m)
181		515	9.30 y 9.20 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.69 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.38 -7.20 (5H, m), 6.715 y 6.711 (1H, 2 x d), 6.62 (1H, d), 5.10 -5.02 (1H, m), 3.08 -2.71 (4H, m), 2.64 -2.55 (1H, m), 2.19 -2.08 (1H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.94 -1.8 (3H, m), 1.46 -1.36 (1H, m), 1.46 -1.36 (1H, m), 0.88 y 0.87 (3H, 2 x d), 0.78 y 0.76 (3H, 2 x d), 0.72 -0.64 (2H, m), 0.58 -0.51 (2H, m)
182		488	8.61 y 8.52 (1H, 2 x d), 8.45 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, dd), 7.74 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (1H, 2 x d), 7.40 -7.19 (5H, m), 6.74 y 6.73 (1H, 2 x d), 6.63 y 6.62 (1H, 2 x d), 5.09 -5.02 (1H, m), 2.91 -2.78 (1H, m), 2.35 -2.13 (5H, m), 2.11 y 2.05 (3H, 2 x s), 1.81 -1.59 (2H, m), 0.90 -0.81 (9H, m), 0.73 -0.63 (2H, m), 0.59 -0.50 (2H, m)
183		472	8.46 y 8.39 (1H, 2 x d), 7.86 (1H, 2 x d), 7.75 y 7.70 (1H, 2 x d), 7.49 y 7.48 (1H, 2 x d), 7.46-7.21 (5H, m), 6.78 y 6.77 (1H, 2 x d), 6.68 y 6.67 (1H, 2 x d), 5.09 -5.01 (1H, m), 2.90 -2.79 (1H, m), 2.67 -2.57 (1H, m), 2.53 -2.2 (3H, m), 2.13 y 2.06 (3H, 2 x s), 0.99 -0.89 (3H, m), 0.74 -0.63 (2H, m), 0.61 -0.41 (6H, m)

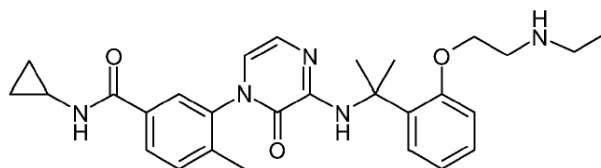
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
184		500	8.46 -8.36 (m, 1H), 8.29 -8.07 (m, 1H), 7.88 -7.83 (m, 1H), 7.76 -7.68 (m, 1H), 7.50 -7.45 (m, 1H), 7.41 -7.35 (m, 2H), 7.34 -7.30 (m, 2H), 7.24 -7.20 (m, 1H), 6.78 -6.74 (m, 1H), 6.66 -6.62 (m, 1H), 4.96 -4.88 (m, 1H), 2.94 -2.88 (m, 1H), 2.87 -2.79 (m, 1H), 2.40 -2.20 (m, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.03 -1.98 (m, 1H), 1.97 -1.91 (m, 1H), 1.90 -1.78 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.34 -1.25 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 0.92 -0.89 (m, 3H), 0.72 -0.64 (m, 2H), 0.58 -0.50 (m, 2H)
185		516	9.39 -9.30 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36 -7.31 (m, 2H), 7.29 -7.22 (m, 3H), 6.74 -6.71 (m, 1H), 6.64 -6.61 (m, 1H), 5.08 -5.04 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.80 -3.71 (m, 1H), 3.08 -2.91 (m, 1H), 2.88 -2.80 (m, 1H), 2.55 -2.45 (m, 2H), 2.21 -2.13 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 2.03 -1.96 (m, 1H), 1.95 -1.89 (m, 1H), 1.79 -1.71 (m, 1H), 1.71 -1.63 (m, 2H), 1.63 -1.54 (m, 1H), 1.15 -1.05 (m, 1H), 0.79 -0.74 (m, 3H), 0.72 -0.65 (m, 2H), 0.58 -0.51 (m, 2H)
186		516	9.26 (dd, 1H), 8.47 -8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 -7.45 (m, 1H), 7.38 -7.31 (m, 2H), 7.31 -7.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.08 -5.02 (m, 1H), 3.70 -3.59 (m, 1H), 2.99 -2.91 (m, 1H), 2.89 -2.73 (m, 2H), 2.19 -2.07 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.98 -1.92 (m, 1H), 1.85 -1.63 (m, 4H), 1.61 -1.49 (m, 1H), 1.10 -0.97 (m, 1H), 0.80 -0.73 (m, 3H), 0.72 -0.64 (m, 2H), 0.60 -0.51 (m, 2H)
187		515	8.47 -8.38 (m, 1H), 7.88 -7.84 (m, 1H), 7.76 -7.70 (m, 1H), 7.51 -7.46 (m, 1H), 7.36 -7.28 (m, 4H), 7.27 -7.20 (m, 1H), 6.75 -6.72 (m, 1H), 6.65 -6.62 (m, 1H), 5.05 -4.98 (m, 1H), 2.90 -2.78 (m, 3H), 2.69 -2.62 (m, 1H), 2.47 -2.31 (m, 4H), 2.27 -2.16 (m, 2H), 2.06 (d, 3H), 1.96 -1.82 (m, 1H), 0.92 -0.87 (m, 3H), 0.86 -0.80 (m, 3H), 0.72 -0.64 (m, 2H), 0.59 -0.51 (m, 2H)
188		541	9.05 -8.57 (m, 2H), 8.51 -8.36 (m, 1H), 7.89 -7.84 (m, 1H), 7.76 -7.69 (m, 1H), 7.66 -7.20 (m, 7H), 7.11 -6.94 (m, 1H), 6.86 -6.72 (m, 2H), 5.20 -5.04 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.05 -2.60 (m, 4H), 2.18 -2.04 (m, 5H), 2.03 -1.79 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.75 -0.63 (m, 2H), 0.59 -0.49 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
189		518	δ (C _D ₃ OD) 7.86 -7.80 (m, 1H), 7.76 -7.67 (m, 1H), 7.52 -7.36 (m, 5H), 7.34 -7.28 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 -5.26 (m, 1H), 3.72 -3.34 (m, 3H), 3.20 -3.10 (m, 2H), 3.09 -2.89 (m, 4H), 2.87 -2.73 (m, 2H), 2.19 (d, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.83 -0.75 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)
190		502	9.18 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 -7.28 (m, 4H), 7.27 -7.22 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.60 -4.55 (m, 1H), 4.27 -4.18 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.69 -2.59 (m, 1H), 2.48 -2.42 (m, 1H), 2.41 -2.31 (m, 2H), 2.28 -2.21 (m, 1H), 2.13 -1.97 (m, 5H), 1.62-1.53 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.72 -0.64 (m, 2H), 0.59 -0.51 (m, 2H)
191		619	δ (C _D ₃ OD) 7.87 -7.81 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.51 -7.45 (m, 1H), 7.34 -7.27 (m, 4H), 7.26 -7.22 (m, 1H), 6.76 -6.73 (m, 1H), 6.54 -6.51 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.26 -3.11 (m, 2H), 3.07 -2.94 (m, 2H), 2.87 -2.60 (m, 7H), 2.59 -2.24 (m, 6H), 2.22 -2.12 (m, 3H), 2.10 -1.96 (m, 2H), 0.87 -0.82 (m, 3H), 0.81 -0.74 (m, 2H), 0.64 -0.57 (m, 2H)
192		543	8.78 -8.56 (m, 1H), 8.45 -8.36 (m, 1H), 7.84 -7.80 (m, 1H), 7.71 -7.65 (m, 1H), 7.47 -7.42 (m, 1H), 7.34 -7.25 (m, 4H), 7.24 -7.18 (m, 1H), 7.11 --7.07(m, 1H), 6.72 -6.70 (m, 1H), 6.64 -6.58 (m, 2H), 5.06 -5.01 (m, 1H), 3.05 -2.94 (m, 1H), 2.86 -2.76 (m, 1H), 2.75 -2.62 (m, 1H), 2.46 -2.34 (m, 1H), 2.11 -1.96 (m, 5H), 1.94 -1.84 (m, 2H), 1.83 -1.73 (m, 2H), 1.72 -1.60 (m, 3H), 0.82 -0.74 (m, 3H), 0.69 -0.61 (m, 2H), 0.56 -0.48 (m, 2H)
193		504	9.09 -8.94 (m, 1H), 8.45 -8.36 (m, 1H), 7.86 -7.82 (m, 1H), 7.72 -7.68 (m, 1H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.36 -7.26 (m, 4H), 7.23 -7.17 (m, 1H), 6.71 -6.68 (m, 1H), 6.60 -6.57 (m, 1H), 5.07 -5.01 (m, 1H), 4.53 -4.41 (m, 1H), 3.30 -3.29 (m, 2H), 2.85 -2.78 (m, 1H), 2.35 -2.28 (m, 2H), 2.21 -2.11 (m, 1H), 2.09 -2.02 (m, 3H), 0.91 -0.89 (m, 3H), 0.89 -0.87 (m, 3H), 0.82 -0.78 (m, 3H), 0.70 -0.62 (m, 2H), 0.56 -0.49 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ o como se indicó)
194		529	9.44 -8.84 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 -8.13 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51 -7.47 (m, 1H), 7.39 -7.22 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.12 -5.06 (m, 1H), 3.46 -3.26 (m, 3H), 3.02 -2.95 (m, 1H), 2.89 -2.79 (m, 1H), 2.35 -2.22 (m, 1H), 2.14 -1.98 (m, 4H), 1.90 -1.81 (m, 1H), 1.26 -1.12 (m, 6H), 0.79 -0.74 (m, 3H), 0.73 -0.65 (m, 2H), 0.58 -0.51 (m, 2H)
195		515	δ (CD ₃ OD) 7.87 -7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 26.7 Hz, 1H), 7.52 -7.46 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.31 -7.26 (m, 1H), 6.94 -6.88 (m, 1H), 6.69 -6.64 (m, 1H), 5.32 -5.21 (m, 1H), 3.55 -3.46 (m, 2H), 3.23 -2.99 (m, 3H), 2.92 -2.78 (m, 3H), 2.59 -2.44 (m, 1H), 2.31 -2.13 (m, 5H), 1.91 -1.75 (m, 2H), 1.04 -0.96 (m, 3H), 0.83 -0.74 (m, 2H), 0.66 -0.57 (m, 2H)
196		527	9.61 -9.15 (m, 1H), 8.46 -8.39 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74 -7.62 (m, 1H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.36 -7.15 (m, 5H), 6.70 -6.67 (m, 1H), 6.61 -6.56 (m, 1H), 5.06 -4.86 (m, 1H), 3.19 -3.16 (m, 1H), 3.09 -3.02 (m, 1H), 2.90 -2.56 (m, 5H), 2.45 -2.37 (m, 1H), 2.37 -2.31 (m, 1H), 2.20 -2.19 (m, 3H), 2.05 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 1.82 -1.67 (m, 1H), 1.60 -1.51 (m, 1H), 0.98 -0.92 (m, 1H), 0.77 -0.73 (m, 2H), 0.70 -0.62 (m, 2H), 0.57 -0.49 (m, 2H)
197		514	9.06 -8.52 (m, 1H), 8.46 -8.33 (m, 1H), 7.86 -7.81 (m, 1H), 7.72 -7.63 (m, 1H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.38 -7.24 (m, 4H), 7.24 -7.15 (m, 1H), 6.71 -6.64 (m, 1H), 6.62 -6.56 (m, 1H), 5.15 -4.50 (m, 1H), 2.87 -2.77 (m, 1H), 2.45 -2.35 (m, 2H), 2.35 -2.20 (m, 1H), 2.08 -2.01 (m, 4H), 2.00 -1.92 (m, 1H), 1.74 -1.57 (m, 3H), 1.56 -1.46 (m, 1H), 1.03 -0.62 (m, 11H), 0.57 -0.48 (m, 2H)

Ejemplo 198

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida.



5

a) 3,3-dimetil-2(3*H*)-benzofuranona

- Una solución de benzofuran-2(3H)-ona (20 g) disuelto en DMF (250 ml) se trató con yodometano (33.4 ml) a 0 °C antes de añadir carbonato de potasio (134 g) porción a porción durante un período de 10 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 25°C durante 3 días. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con acetato de etilo. La orgánica fase se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 30% de diclorometano en iso-hexano). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo (19.70 g).
- 5 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.32 - 7.08 (m, 4H), 1.53 (s, 6H).
- b) 2-hidroxi-α,α-dimetil-bencenoacetamida
- 10 Se disolvió 3,3-dimetilbenzofuran-2(3H)-ona (Ejemplo 198 A, 19,7 g) en amoníaco 7 N en metanol (50 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar el producto crudo. El sólido se trituró con dietil éter y se filtró para dar el compuesto del subtítulo (15.34 g).
- ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.18 (d, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.43 (s, 6H).
- 15 c) α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenoacetamida
- Una solución de 2-hidroxi-α, α-dimetil-bencenoacetamida (Ejemplo 198b, 15,34 g) disuelto en DMF (150 ml) se trató con carbonato de potasio (11,83 g) y bromuro de bencilo (10,18 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (19,45 g).
- 20 MS: APCI(+ve) 270 (M+H)⁺
- d) α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)- bencenometanamina
- Una solución de α,α-dimetil-2- (fenilmetoxi)bencenoacetamida (Ejemplo 198 C, 19,45 g) disuelta en acetonitrilo (200 ml) y agua (200 ml) se trató con (Bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (31.1 g) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con dietil éter. La capa acuosa se basificó a 0 °C con una solución de NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (13.26 g).
- 25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.54 - 7.29 (m, 6H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.46 (s, 6H).
- e) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- 30 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el uso de α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 198d), utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 134 para dar N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(1-pirrolidinil) etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida el cual fue alquilado con 1-bromo-2-cloroetano como se describe en el ejemplo 167e para proveer el producto del subtítulo.
- MS: APCI(+ve) 481 (M+H)⁺.
- 35 f) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-(2-etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil- benzamida
- El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo- 1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (ejemplo 198e) y el 70% de etilamina en agua usando el método del Ejemplo 167f.
- MS: APCI(+ve) 490 (M+H)⁺.
- 40 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.42 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 0.92 - 0.78 (m, 3H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos 199 - 213 (Tabla 6) se prepararon de una manera similar al Ejemplo 198.

Ejemplo 199

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(2-(1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

45 Ejemplo 200

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

Ejemplo 201

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 202

5 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 203

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 204

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(metilamino)butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

10 **Ejemplo 205**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 206

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)butoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 207

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 208

20 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 209

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[1-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

25 **Ejemplo 210**

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil-benzamida

Ejemplo 211

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil-benzamida

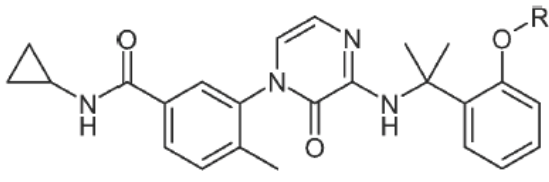
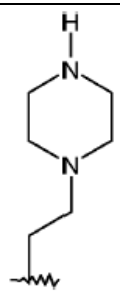
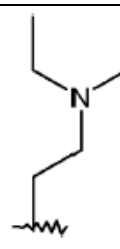
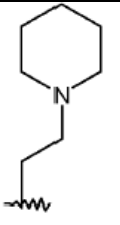
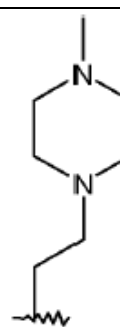
Ejemplo 212

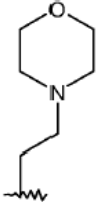
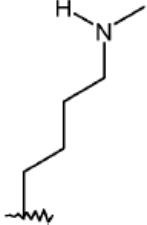
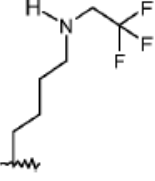
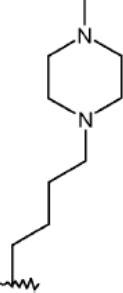
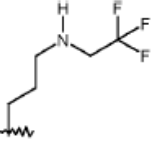
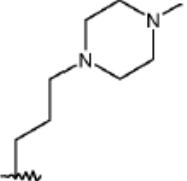
30 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

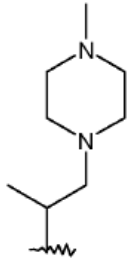
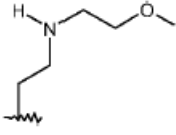
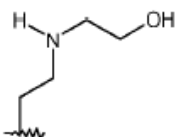
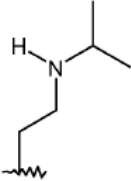
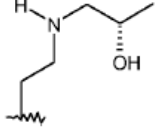
Ejemplo 213

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[[2*S*]-2-hidroxiopropil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- 4-metil- 6-benzamida

Tabla 6

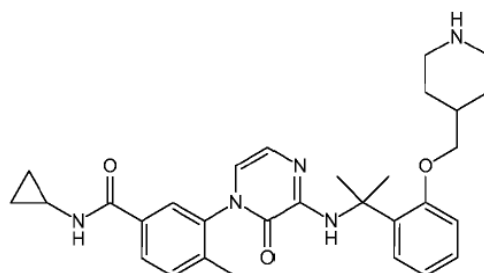
			
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
199		531	8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 -7.14 (m, 1H), 6.99 -6.83 (m, 3H), 6.68 -6.58 (m, 2H), 4.06 -3.91 (m, 2H), 2.90 -2.78 (m, 1H), 2.69 -2.58 (m, 6H), 2.39 -2.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.73 -0.63 (m, 2H), 0.60 -0.50 (m, 2H)
200		517	8.47 -8.38 (m, 1H), 7.91 -7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 -7.13 (m, 1H), 7.02 -6.92 (m, 1H), 6.93 -6.83 (m, 2H), 6.68 -6.58 (m, 2H), 3.98 -3.85 (m, 2H), 2.86 -2.70 (m, 3H), 2.53 -2.46 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.92 (t, 6H), 0.72 -0.65 (m, 2H), 0.59 -0.52 (m, 2H)
201		530	8.43 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 -7.14 (m, 1H), 7.00 -6.84 (m, 3H), 6.68 -6.57 (m, 2H), 4.06 -3.90 (m, 2H), 2.89 -2.78 (m, 1H), 2.70 -2.58 (m, 2H), 2.44 -2.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.52 -1.28 (m, 6H), 0.74 -0.64 (m, 2H), 0.60 -0.51 (m, 2H)
202		545	8.44 -8.36 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.97 -6.84 (m, 3H), 6.67 -6.56 (m, 2H), 4.00 -3.89 (m, 2H), 2.87 -2.76 (m, 1H), 2.69 -2.58 (m, 2H), 2.45-2.17 (m, 8H), 2.13 -2.03 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 0.68 -0.62 (m, 2H), 0.56 -0.49 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
203		532	8.44 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 -7.17 (m, 1H), 7.01 -6.85 (m, 3H), 6.69 -6.60 (m, 2H), 4.06 -3.97 (m, 2H), 3.58 -3.49 (m, 4H), 2.90 -2.81 (m, 1H), 2.72 -2.63 (m, 2H), 2.47 -2.40 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73 -0.66 (m, 2H), 0.60 -0.53 (m, 2H)
204		504	8.53 -8.44 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 -6.86 (m, 3H), 6.74 -6.59 (m, 2H), 4.01 -3.86 (m, 2H), 2.94 -2.81 (m, 1H), 2.50 -2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.61 -1.51 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.61 -0.51 (m, 2H)
205		572	8.48 -8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 -7.11 (m, 2H), 6.99 -6.85 (m, 3H), 6.71 -6.57 (m, 2H), 4.00 -3.86 (m, 2H), 3.27 -3.14 (m, 2H), 2.90 -2.77 (m, 1H), 2.69 -2.56 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.78 -1.68 (m, 2H), 1.61 -1.51 (m, 2H), 0.74 -0.64 (m, 2H), 0.58 -0.48 (m, 2H)
206		573	8.50 -8.42 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 -7.46 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 -7.17 (m, 1H), 7.02 -6.87 (m, 3H), 6.75 -6.60 (m, 2H), 4.03 -3.88 (m, 2H), 2.94 -2.79 (m, 1H), 2.36 -2.21 (m, 10H), 2.17 -2.09 (m, 6H), 1.89 -1.82 (m, 6H), 1.79 -1.72 (m, 2H), 1.62 -1.52 (m, 2H), 0.75 -0.65 (m, 2H), 0.62 -0.53 (m, 2H)
207		558	8.48 -8.38 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 -7.12 (m, 1H), 6.97 -6.87 (m, 3H), 6.71 -6.60 (m, 2H), 4.02 -3.91 (m, 2H), 3.20 -3.10 (m, 2H), 2.89 -2.70 (m, 3H), 2.39 -2.29 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 7H), 0.74 -0.63 (m, 2H), 0.58 -0.47 (m, 2H)
208		559	8.44 -8.37 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 -7.16 (m, 1H), 6.99 -6.85 (m, 3H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.02 -3.85 (m, 2H), 2.92 -2.78 (m, 1H), 2.45 -2.16 (m, 10H), 2.15 -2.05 (m, 6H), 1.91 -1.81 (m, 8H), 0.73 -0.63 (m, 2H), 0.58 -0.48 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
209		559	8.45 -8.40 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 -7.67 (m, 1H), 7.50 -7.47 (m, 1H), 7.34 -7.31 (m, 1H), 7.16 -7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 -6.85 (m, 2H), 6.64 (ddd, 2H), 4.67 -4.63 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.36 -2.25 (m, 6H), 2.11 (t, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.12 (dd, 3H), 0.69 (dd, 2H), 0.56 -0.54 (m, 2H)
210		520	8.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 -7.14 (m, 1H), 6.98 -6.87 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.04 -3.89 (m, 2H), 3.34 -3.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92 -2.82 (m, 3H), 2.71 -2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.74 -0.63 (m, 2H), 0.60 -0.49 (m, 2H)
211		506	8.45 -8.39 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 -7.16 (m, 1H), 6.99 -6.85 (m, 3H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.40 -4.29 (m, 1H), 4.01 -3.90 (m, 2H), 3.45 -3.35 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 3H), 2.65 -2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, 6H), 0.74 -0.63 (m, 2H), 0.61 -0.50 (m, 2H)
212		504	8.44 -8.40 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22 -7.17 (m, 1H), 6.99 -6.87 (m, 3H), 6.69 -6.60 (m, 2H), 4.02 -3.89 (m, 2H), 2.90 -2.80 (m, 3H), 2.73 -2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87 -1.80 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.72 -0.66 (m, 2H), 0.57 -0.52 (m, 2H)
213		520	8.48 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24 -7.14 (m, 1H), 7.00 -6.85 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.40 -4.26 (m, 1H), 4.03 -3.89 (m, 2H), 3.67 -3.53 (m, 1H), 2.95 -2.81 (m, 3H), 2.47 -2.39 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.73 -0.64 (m, 2H), 0.59 -0.51 (m, 2H)

Ejemplo 214

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidinilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida



N-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1 (2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134, 0.172 g), carbonato de potasio (0.114 g) y tert-butil-4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de tert butilo (0.114 g) se agitaron juntos en acetonitrilo (10 ml) a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta sequedad y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente en acetato de etilo (2 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml), después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se evaporó para dejar el producto crudo. La purificación por HPLC preparativa (columna Gemini - fase móvil de acetonitrilo/ amoniaco al 0.2%) proporcionó el compuesto del título como un sólido (50 mg).

- 5 MS: APCI(+ve) 516 (M+H)⁺.
- ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (q, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.25-1.01 (m, 4H), 0.76 - 0.45 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos 215 - 219 (Tabla 7) se prepararon de una manera similar al Ejemplo 214.

15 **Ejemplo 215**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-(3-azetidinoxil)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1 (2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 216

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-pirrolidiniloxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 217

- 20 N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(4-piperidinil)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

Ejemplo 218


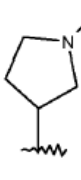
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(3-piperidinilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

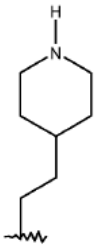
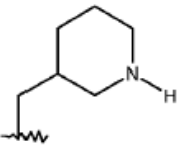
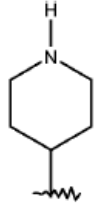
Ejemplo 219

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-(4-piperidiniloxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

- 25

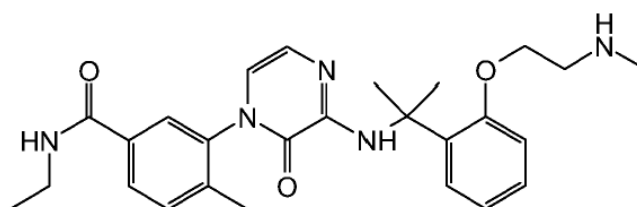
Tabla 7

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
215		474	8.49 -8.41 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.93 -6.87 (m, 2H), 6.67 -6.61 (m, 3H), 4.95 -4.89 (m, 1H), 3.73 -3.64 (m, 2H), 3.50 -3.36 (m, 3H), 2.88 -2.79 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73 -0.64 (m, 2H), 0.59 -0.50 (m, 2H)
216		488	8.55 -8.42 (m, 1H), 7.93 -7.80 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 -7.13 (m, 1H), 6.93 -6.85 (m, 3H), 6.68 -6.60 (m, 2H), 4.89 -4.80 (m, 1H), 3.03 -2.59 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.05 -1.92 (m, 1H), 1.87 -1.57 (m, 8H), 0.74 -0.64 (m, 2H), 0.58 -0.48 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
217		530	8.49 -8.42 (m, 1H), 7.89 -7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 -7.42 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 -7.14 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 -6.83 (m, 2H), 6.67 -6.56 (m, 2H), 3.98 -3.87 (m, 2H), 2.88 -2.77 (m, 3H), 2.37 -2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.65 -1.47 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.70 -0.61 (m, 2H), 0.57 -0.48 (m, 2H)
218		516	8.48 -8.40 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 -7.14 (m, 1H), 7.02 -6.94 (m, 1H), 6.92 -6.80 (m, 2H), 6.71 -6.59 (m, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.05 -2.99 (m, 1H), 2.89 -2.73 (m, 2H), 2.44 -2.27 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.92 -1.85 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.56 -1.50 (m, 1H), 1.37 -1.14 (m, 2H), 0.72 -0.65 (m, 2H), 0.58 -0.51 (m, 2H)
219		502	8.46 -8.41 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 -6.83 (m, 2H), 6.69 -6.60 (m, 2H), 4.48 -4.40 (m, 1H), 2.94 -2.80 (m, 3H), 2.59 -2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 8H), 1.50 -1.38 (m, 2H), 0.72 -0.65 (m, 2H), 0.58 -0.51 (m, 2H)

Ejemplo 220

N-etil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



- 5 a) metil éster del ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

Una solución de α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 198d, 1.5 g) disuelta en dioxano (52.2 ml) se trató con metil 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 1b, 2.499 g) y N-etildisopropilamina (1.083 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 2). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto crudo se trituró con dietil éter al 50% en iso-hexano durante 3 horas. El sólido se filtró para dar el compuesto del subtítulo (2.405 g).

MS: APCI(+ve) 563 (M+H)⁺.

- b) metil éster del ácido 3-[3-[[1-(2-Hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

- 15 A metil éster del ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 220a, 2 g) en etanol (50 ml) se agregó formiato de amonio (3.14 g) y 10% Pd/C (0.378 g) y la reacción se calentó a 75°C durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró *in vacuo*. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano (250 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (1.410 g).

MS: APCI(+ve) 394 (M+H)⁺.

c) metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico

5 A metil éster del ácido 3-[3-[[1-(2-Hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzoico (Ejemplo 220b, 2.495 g) en acetonitrilo (150 ml) se agregó carbonato de potasio (1.753 g) seguido por 2-cloroetil(metil)carbamato de bencilo (J. Med. Chem., 1992, 35 (17), 3246, 1.660 g) y la reacción se calentó a 85°C durante 72 h bajo nitrógeno. Adicionalmente se agregaron 2-cloroetil(metil)carbamato de bencilo (0.58 g) y carbonato de potasio (0.35 g) y la reacción se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó hasta sequedad y el residuo se sometió a partición entre agua y diclorometano y la capa orgánica separada. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 40-100% de acetato de etilo) dio el producto del subtítulo (1.97 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.96 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (t, 3H), 6.65 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.80 (s, 6H)

15 d) ácido 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico

20 A metil éster del ácido 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico (Ejemplo 220c, 1.97 g) en THF (11 ml) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0.424 g) en agua (5,5 ml) (suspensión se sometió a sonicación) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la solución se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. La trituración con dietil éter/iso-hexano proporcionó el compuesto del subtítulo (1.790 g).

MS: APCI(+ve) 571 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (s, 6H).

25 e) fenilmetil éster del ácido [2-[2-[1-[4-[5-[(Etilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-1-metiletil]fenoxi]etil]metil-carbámico

30 Al ácido 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzoico (Ejemplo 220d, 0,14 g) en DMF (3 ml) se agregaron tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio (0.158 g) seguido por N-etildiisopropilamina (0.212 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se agregara etilamina (0.032 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los solventes se separaron *in vacuo* para dar el producto del subtítulo (1.10 g).

MS: APCI(+ve) 598 (M+H)⁺.

f) N-etil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

35 A fenilmetil éster del ácido [2-[2-[1-[4-[5-[(etilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3,4-dihidro-3-oxopirazinil]amino]-1-metiletil]fenoxi]etil]metil-carbámico (Ejemplo 220d, 1,10 g) se agregó etanol (10 ml) y esto se bombeó a través de un cartucho de Pd/C a 1 ml/minutos bajo H₂ máximo a 50 °C en un hidrogenador de Cubo H. Los solventes se retiraron *in vacuo* y el residuo se recogió entonces en acetonitrilo. La purificación por HPLC preparativa (columna de ACE, TFA al 0.2%: eluyente acetonitrilo) seguido por tratamiento con resina SCX (eluyendo con metanol (desechado), seguido por NH₃ 7 N en metanol y se recogieron las fracciones básicas) y la trituración con dietil éter proporcionó el producto del título (2 mg).

MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺.

45 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)

Los siguientes ejemplos 221-229 (Tabla 8) se prepararon de una manera similar al Ejemplo 220:

Ejemplo 221

1-[4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]benzoil]-azetidina

Ejemplo 222

N-Etoxi-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 223

4-metil-*N*-(1-metiletil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 224

5 *N*-Ciclobutil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 225

N-(2-Fluoroetil)-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 226

4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-(2-metilpropil)-benzamida

10 **Ejemplo 227**

4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

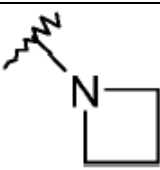
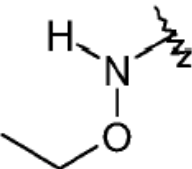
Ejemplo 228

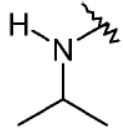
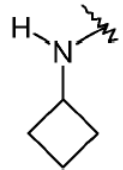
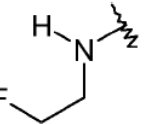
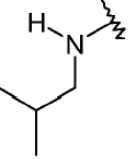
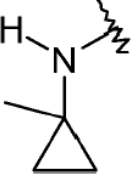
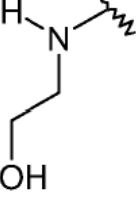
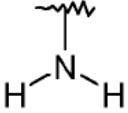
N-(2-hidroxietil)-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 229

15 4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

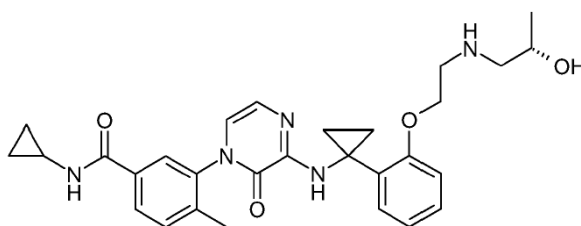
Tabla 8

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
221		476	7.64 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 -6.88 (m, 3H), 6.62 (ddd, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.06 -3.93 (m, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.27 -2.25 (m, 3H), 2.11 -2.06 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.06 (td, 2H)
222		480	7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 -6.96 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.26 -4.09 (m, 2H), 3.92 (q, 2H), 3.40 -3.23 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
223		478	8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.67 (dd, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.15 (d, 6H)
224		490	8.64 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.98 (q, 2H), 6.67 (dd, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.72-1.61 (m, 2H)
225		482	8.73 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, 6H)
226		492	8.47 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.09-3.91 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.09 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.20-1.09 (m, 6H)
227		490	8.66 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.64 (dd, 2H), 3.96 (dtd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.73-0.70 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H)
228		480	8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31-3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)
229		436	7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (t, 2H), 6.65 (q, 2H), 3.96 (ddd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, 6H)

Ejemplo 230

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[[2(S)-2-hidroxiopropil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida



5 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 167e, 100 mg) y (S)-(+)-1-amino-2-propanol (0.247 mL) se agitaron juntos en dioxano (3 ml) en un tubo sellado a 100 °C durante 24 horas. La purificación de la solución enfriada por HPLC preparativa (columna XBridge - acetonitrilo/ fase móvil de amoniaco al 0,2%) proporcionó el compuesto del título (60 mg).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.36 (d,1H), 7.85 (d,1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20 (t,1H), 6.96 (d,1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.70 (d,1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 4H), 1.02 (d, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H).

10 Los siguientes ejemplos 231-249 (Tabla 9) se prepararon de una manera similar al Ejemplo 230:

Ejemplo 231

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

Ejemplo 232

15 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- 4-metil- benzamida

Ejemplo 233

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

Ejemplo 234

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

20 **Ejemplo 235**

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]- 4-metil-benzamida

Ejemplo 236

25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3*R*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil- benzamida

Ejemplo 237

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 238

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

30 **Ejemplo 239**

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil-benzamida

Ejemplo 240

35 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]- benzamida

Ejemplo 241

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilmetilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

Ejemplo 242

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 243

N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-[[1-[2-[2-(1-piperazinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 244

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 245

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-fluoroetil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida

Ejemplo 246

15 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metilpropil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 247

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 248

20 3-[3-[[1-[2-[2-(ciclobutilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil- benzamida

Ejemplo 249

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

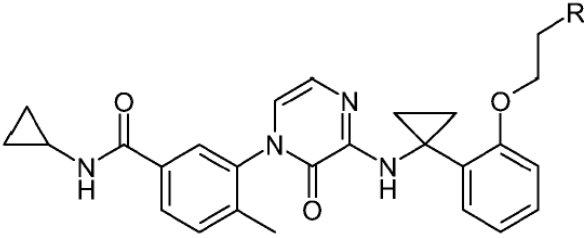
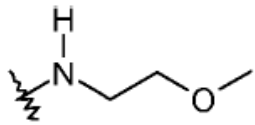
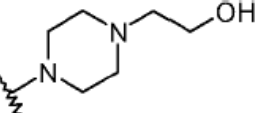
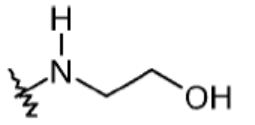
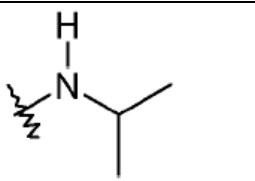
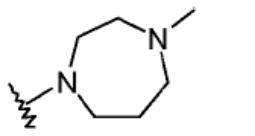
Ejemplo 250

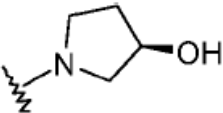
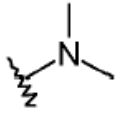
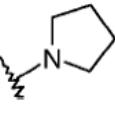
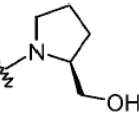
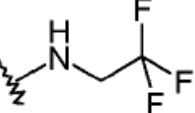
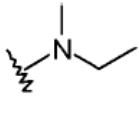
25 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida


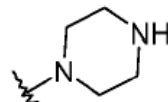
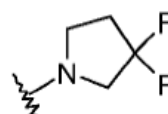
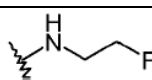
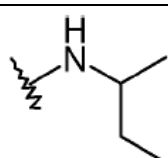
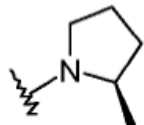
Ejemplo 251

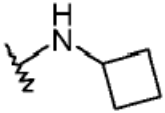
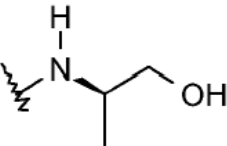
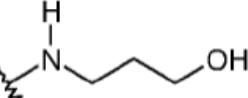
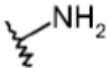
3-[3-[[1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida

Tabla 9

			
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que se indique)
231		518	8.37 -8.32 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.47 (2H, t), 7.36 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.90 -6.81 (3H, m), 6.70 (1H, d), 4.06 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.18 (3H, s), 2.99 -2.91 (1H, m), 2.87 -2.69 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.27 -1.10 (6H, m), 0.73 -0.61 (2H, m), 0.56 -0.46 (2H, m)
232		573	δ (CD ₃ OD) 7.81 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 -7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89 -6.83 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.84 -2.76 (m, 1H), 2.76 -2.65 (m, 4H), 2.63 -2.52 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.29 -1.15 (m, 3H), 1.14 -1.08 (m, 1H), 0.79 -0.72 (m, 2H), 0.61 -0.55 (m, 2H).
233		504	8.35 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 -7.43 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.23 -7.15 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89 -6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.06 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.88 -2.75 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.22 -0.98 (6H, m), 0.71 -0.61 (2H, m), 0.57 -0.47 (2H, m)
234		502	8.35 (d, 1H), 7.84 (d,1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 -6.82 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.87 -2.70 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.29 -1.11 (m, 2H), 0.98 (d, 6H), 0.88 -0.79 (m, 2H), 0.71 -0.61 (m, 2H), 0.56 -0.46 (m, 2H)
235		557	δ (CD ₃ OD) 7.79 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 -7.14 (m, 1H), 6.92 -6.80 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.82 -2.74 (m, 1H), 2.69 -2.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85 -1.78 (m, 2H), 1.32 -1.05 (m, 5H), 0.89 -0.81 (m, 1H), 0.77 -0.70 (m, 2H), 0.59 -0.52 (m, 2H)

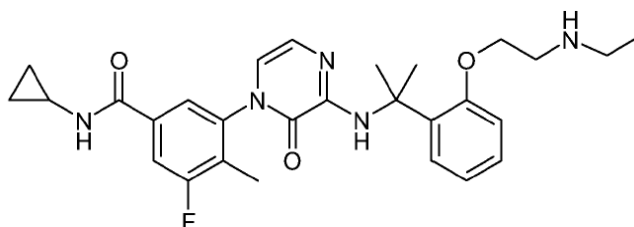
Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que se indique)
236		530	δ (C _{D3} OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 -7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 -6.82 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 4.35 -4.29 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.04 -2.85 (m, 4H), 2.82 -2.75 (m, 1H), 2.70 -2.63 (m, 2H), 2.17 -2.06 (m, 4H), 1.74 -1.64 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.15 -1.08 (m, 1H), 0.95-0.81 (m, 1H), 0.78 -0.71 (m, 2H), 0.59 -0.54 (m, 2H)
237		488	δ (C _{D3} OD) 7.80 (d, 1H), 7.62 -7.53 (m, 2H), 7.46 -7.39 (m, 1H), 7.22 -7.14 (m, 1H), 6.95 -6.82 (m, 2H), 6.57 -6.50 (m, 1H), 4.19 -4.10 (m, 2H), 3.32 -3.25 (m, 2H), 2.91 -2.84 (m, 2H), 2.82 -2.74 (m, 1H), 2.41 -2.34 (m, 6H), 2.12 -2.05 (m, 3H), 1.32 -1.07 (m, 4H), 0.78 -0.71 (m, 2H), 0.60 -0.52 (m, 2H)
238		514	δ (C _{D3} OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 -7.16 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 -6.82 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83 -2.76 (m, 1H), 2.75 -2.68 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 -1.77 (m, 4H), 1.25 -1.15 (m, 3H), 1.15 -1.08 (m, 1H), 0.90 -0.81 (m, 1H), 0.78 -0.71 (m, 2H), 0.59 -0.54 (m, 2H)
239		544	δ (C _{D3} OD) 7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91 -6.84 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.20 -4.14 (m, 2H), 3.62 -3.48 (m, 2H), 3.43 -3.35 (m, 2H), 2.92 -2.79 (m, 2H), 2.74 -2.66 (m, 1H), 2.54 -2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 -1.87 (m, 1H), 1.82 -1.73 (m, 2H), 1.70 -1.60 (m, 1H), 1.32 -1.08 (m, 4H), 0.92 -0.84 (m, 1H), 0.81 -0.74 (m, 2H), 0.63 -0.57 (m, 2H)
240		542	δ (C _{D3} OD) 7.91 -7.86 (m, 1H), 7.76 -7.71 (m, 1H), 7.70 -7.65 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.42 -7.35 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.08 -7.03 (m, 1H), 6.97 -6.92 (m, 1H), 6.88 -6.83 (m, 1H), 4.40 -4.33 (m, 2H), 3.80 -3.71 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.51 -3.46 (m, 2H), 3.25 -3.21 (m, 1H), 2.93 -2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.58 -1.52 (m, 1H), 1.52 -1.44 (m, 2H), 1.41 -1.34 (m, 1H), 1.28 -1.21 (m, 1H), 0.89 -0.83 (m, 2H), 0.70 -0.64 (m, 2H)
241		502	δ (C _{D3} OD) 7.81 (d, 1H), 7.68 -7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.34 -7.27 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 -6.72 (m, 1H), 4.47 -4.40 (m, 2H), 3.77 -3.59 (m, 2H), 3.50 -3.43 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 -2.76 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53 -1.11 (m, 9H), 0.78 (d, 2H), 0.62 -0.55 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que se indique)
242		546	δ (C _{D3} OD) 7.90 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 -7.39 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.70 -3.58 (m, 2H), 3.58 -3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.93 -2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72 -1.65 (m, 1H), 1.64 -1.58 (m, 1H), 1.57 -1.50 (m, 1H), 1.43 -1.34 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.72 -0.66 (m, 2H)
243		529	δ (C _{D3} OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 -7.16 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.89 -6.82 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (t, 3H), 2.82 -2.76 (m, 1H), 2.66 -2.59 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.25-1.08 (m, 6H), 0.90 -0.81 (m, 2H), 0.79 -0.72 (m, 2H), 0.60 -0.55 (m, 2H)
244		550	δ (C _{D3} OD) 7.83 -7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.84 -3.75 (m, 1H), 3.70 (t, 3H), 2.85 -2.76 (m, 1H), 2.50 -2.36 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.56 -1.46 (m, 1H), 1.45 -1.31 (m, 2H), 1.22 -1.12 (m, 1H), 0.80 -0.71 (m, 2H), 0.61 -0.55 (m, 2H)
245		506	δ (C _{D3} OD) 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31 -7.23 (m, 1H), 7.03 -6.93 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.69 -4.64 (m, 1H), 4.57 -4.52 (m, 1H), 4.41 -4.35 (m, 2H), 3.70 -3.55 (m, 2H), 3.52 -3.39 (m, 2H), 2.85 -2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.52 -1.43 (m, 1H), 1.40 -1.24 (m, 3H), 1.19 -1.10 (m, 2H), 0.77 (d, 2H), 0.63 -0.54 (m, 2H)
246		516	9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.23 -7.12 (m, 2H), 6.94-6.77 (m, 2H), 4.36 -4.15 (m, 2H), 3.57 -3.33 (m, 2H), 2.91 -2.74 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83 -1.71 (m, 1H), 1.51 -1.19 (m, 4H), 1.06 -0.87 (m, 2H), 0.80 -0.71 (m, 3H), 0.68 -0.50 (m, 4H)
247		528	8.37 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 -6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39 -4.31 (m, 2H), 3.88 -3.29 (m, 2H), 2.90 -2.76 (m, 1H), 2.30 -2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 -1.77 (m, 5H), 1.72 -1.46 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.14 -0.99 (m, 2H), 0.73 -0.60 (m, 2H), 0.55 -0.48 (m, 2H)

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆ a menos que se indique)
248		514	δ (C _{D3} OD) 7.78 (d, 1H), 7.63 -7.60 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.89 -6.85 (m, 1H), 6.64 -6.60 (m, 1H), 4.30 -4.25 (m, 2H), 3.82 -3.72 (m, 1H), 3.49 -3.40 (m, 2H), 3.38 -3.33 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.19 -2.09 (m, 5H), 2.08 -1.98 (m, 2H), 1.80 -1.69 (m, 2H), 1.47 -1.34 (m, 1H), 1.33 -1.18 (m, 2H), 1.17 -1.10 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 1H), 0.88 -0.81 (m, 1H), 0.79 -0.72 (m, 2H), 0.60 -0.53 (m, 2H)
249		518	8.34 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.86 -6.81 (2H, m), 6.67 (1H, d), 4.52 -4.43 (1H, m), 4.11 -3.95 (2H, m), 3.41 - 3.13 (4H, m), 3.03 -2.86 (2H, m), 2.85 -2.77 (1H, m), 2.73 -2.63 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.24 - 0.96 (2H, m), 0.92 (3H, d), 0.68 -0.61 (2H, m), 0.54 -0.47 (2H, m)
250		518	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 -6.83 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.82 (octeto, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.56 (quinteto, 2H), 1.23 -1.13 (m, 3H), 1.06 -1.01 (m, 1H), 0.69 -0.64 (m, 2H), 0.54 -0.50 (m, 2H)
251		460	8.33 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 -7.42 (m, 2H), 7.17 (td, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 -6.81 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.80 (octeto, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 -1.14 (m, 3H), 1.03 -1.00 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.52 -0.48 (m, 2H)

Ejemplo 252

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro- 4-metil-benzamida



5

a) metil éster del ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico

10 A una solución de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilbenceno (70 g) disuelto en acetato de etilo (400 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (161 ml), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (5.15 g) y metanol (120 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 24 horas bajo monóxido de carbono (4 bar) en un autoclave de 1.5 L. Se agregó aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) adicional (2.57 g) y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción enfriada se

evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en sílica, eluyendo con diclorometano al 50% en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (57.7 g).

$^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6) 7.64 - 7.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

b) ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 5 Una solución de metil éster del ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252a, 57.77 g) en metanol (400 ml) se trató con solución de hidróxido de sodio 2 M (285 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (desechado) y la capa acuosa se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (250 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (51.6 g).

- 10 $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6) 13.66 (s, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

c) ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico

- 15 Una solución de ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metilbenzoico (Ejemplo 252b, 51.57 g) disuelto en ácido sulfúrico concentrado (143 ml) se trató con nitrato de potasio (32.4 g) porción a porción durante 10 minutos a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua helada y el precipitado se recogió y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (65.5 g).

$^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6) 7.94 (d, 1H), 2.26 (s, 3H).

d) metil éster del ácido 2-Cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico

- 20 Una solución de clorotrimetilsilano (200 ml) en metanol (300 ml) se trató con ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitrobenzoico (Ejemplo 252c, 65,5 g) porción a porción bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se agregó clorotrimetilsilano adicional (100 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proveer el producto crudo el cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (53.4 g).

- 25 $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6) 7.99 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

e) metil éster del ácido 3-Amino-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 30 Metil éster del ácido 2-cloro-5-fluoro-4-metil-3-nitro-benzoico (Ejemplo 252D, 53 g), 5% de Pd/C (9 g) y formiato de amonio (80 g) se agitaron juntos en etanol (500 ml) a 75°C durante 32 horas. La reacción se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó hasta un sólido. Este residuo sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 100 ml) y los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporó. El análisis mostró material de partida sin reaccionar significativa. La reacción se repitió por la nueva 5% P / C (9 g) y formiato de amonio (80 g) juntos en etanol (500 ml) y calentando a 75 °C durante 20 horas. Además se añadieron 5% de Pd / C (9 g) y formiato de amonio (80 g) y se continuó calentando durante 10 horas. La mezcla se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con etanol adicional. Los filtrados combinados se evaporaron, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (34.7 g).

$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 7.15 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (d, 3H).

f) metil éster del ácido 3-[(Cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico

- 40 A una solución agitada de metil éster del ácido 5-fluoro-4-amino-3-metil-benzoico (Ejemplo 252E, 34,7 g) en THF (300 ml) a temperatura ambiente se agregó N,N-diisopropiletilamina (61.2 ml) seguido por bromoacetnitrilo (24.41 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, se agregaron adicionalmente bromoacetnitrilo (4.8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (12.5 ml) adicionales y se continuó el calentamiento durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se agregaron HCl 1 N (600 ml) y diclorometano (800 ml). Esto dio algún precipitado sólido que no se disolvió. Se agregó agua (300 ml) para ayudar a identificar las capas. La capa orgánica inferior que contiene sólidos y un poco de agua se separó y esta fracción orgánica se lavó con HCl 1 M/salmuera (400 ml de mezcla 1:1) antes de ser secada (MgSO_4). Se necesitó un segundo secado (Na_2SO_4). Después de que el agente de secado se filtró (lavado a través con 400 ml de diclorometano), se concentró el filtrado (-60 g). Este se destiló azeotrópicamente con tolueno (400 ml) y la eliminación final de solvente dio el compuesto del subtítulo (39.4 g).

50

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

g) metil éster del ácido 3-(3,5-Dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico

5 A una solución agitada de bromuro de oxalilo (49.9 ml) en diclorometano (600 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó metil éster del ácido 3-[(cianometil)amino]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252f, 39.4 g) durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y luego se agregó DMF (0.275 ml) y la mezcla se calentó durante 16 horas a reflujo. Después de enfriar a 0 °C, se agregó agua (200 ml) durante 15 minutos (precaución) y luego la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con diclorometano) para dar el producto del subtítulo (48.5 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (d, 3H)

10 h) metil éster del ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metilbenzoico

15 Una solución de α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 198 D, 5,25 g) disuelto en dioxano (40 ml) se trató con metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252 g, 9.14 g) y N,N-diisopropiletilamina (5,59 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con acetato de etilo al 20% en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo (10.50 g).

MS: APCI(+ve) 580 (M+H)⁺.

20 i) 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

25 Una solución de metil éster del ácido 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252H, 10,50 g) disuelto en THF (100 ml) se trató con ciclopropilamina (7.61 ml). Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (45.2 ml de una solución 2.0 M en THF) gota a gota durante 10 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio saturado (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x3). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto crudo se trituró con dietil éter y se filtró para dar el compuesto del subtítulo (9.86 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.54 - 8.47 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 6.91 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H).

j) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida

30 A 3-[5-bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 252i, 9.84 g) se agregó 10% de Pd/C (1.729 g) y formiato de amonio (14.35 g). La reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas, luego se filtró a través de celita y se lavó con etanol. El filtrado se recogió y los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el producto crudo resultante se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con dietil éter para dar el producto del subtítulo (7.08 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.56 - 9.46 (m, H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.81 - 6.65 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 6H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 2H).

k) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

40 Una solución de N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida (Ejemplo 252j, 7,08 g) disuelto en acetonitrilo (150 ml) se trató con carbonato de potasio (22.42 g) y 1-bromo-2-cloroetano (13.50 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 83 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se trituró con dietil éter al 50% en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (7.58 g).

45 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) d 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.52 (m, 2H).

l) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 5 Una suspensión de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil- 5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 252k, 0,5 g) disuelto en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con etilamina al 70% (2 ml) en un tubo sellado. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora en un horno de microondas (100W). La evaporación y la purificación por HPLC preparativa (columna Waters X-Terra usando un gradiente de 95-5% de amoníaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente) dio el compuesto del título (0.255 g).

MS: APCI(+ve) 508 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 4.10 - 3.88 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 5H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.61 - 0.48 (m, 2H).

- 10 Los siguientes ejemplos 253-258 (Tabla 10) se prepararon de una manera similar al Ejemplo 252.

Ejemplo 253

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 254

- 15 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Ejemplo 255

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-metoxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

- 20 **Ejemplo 256**

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 257

- 25 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi-2-metil)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 258

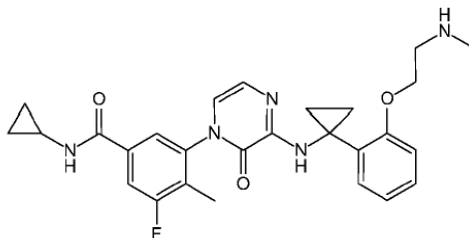
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Tabla 10

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
253		524	8.57 -8.44 (m, 1H), 7.81 -7.68 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 -7.27 (m, 1H), 7.23 -7.13 (m, 1H), 7.00 -6.83 (m, 3H), 6.71 -6.59 (m, 2H), 4.44 -4.31 (m, 1H), 4.01 -3.88 (m, 2H), 3.46 -3.33 (m, 2H), 2.93 -2.80 (m, 3H), 2.65 -2.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 -0.64 (m, 2H), 0.60 -0.48 (m, 2H)
254		522	8.57 -8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 -7.61 (m, 2H), 7.38 -7.31 (m, 1H), 7.23 -7.15 (m, 1H), 7.02 -6.86 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 2H), 4.03 -3.87 (m, 2H), 2.95 -2.79 (m, 3H), 2.77 -2.61 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.90 -1.78 (m, 6H), 0.96 -0.85 (m, 6H), 0.77 -0.65 (m, 2H), 0.61 -0.50 (m, 2H)
255		538	8.54 -8.45 (m, 1H), 7.79 -7.69 (m, 1H), 7.68 -7.58 (m, 1H), 7.37 -7.27 (m, 1H), 7.22 -7.13 (m, 1H), 6.99 -6.83 (m, 3H), 6.72 -6.60 (m, 2H), 4.03 -3.88 (m, 2H), 3.38 -3.28 (m, 2H), 3.20 -3.10 (m, 3H), 2.91 -2.81 (m, 3H), 2.70 -2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 -0.66 (m, 2H), 0.59 -0.49 (m, 2H)
256		538	8.55 -8.49 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 -7.16 (m, 1H), 6.99 -6.86 (m, 3H), 6.71 -6.64 (m, 2H), 4.37 -4.30 (m, 1H), 4.02 -3.89 (m, 2H), 3.63 -3.56 (m, 1H), 2.90 -2.83 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87 -1.81 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72 -0.66 (m, 2H), 0.59 -0.53 (m, 2H)
257		552	8.55 -8.48 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 -7.15 (m, 1H), 7.01 -6.84 (m, 3H), 6.72 -6.62 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.03 -3.90 (m, 2H), 2.95 -2.82 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.73 -0.67 (m, 2H), 0.58 -0.53 (m, 2H)
258		538	8.56 -8.46 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 -7.15 (m, 1H), 6.97 -6.86 (m, 3H), 6.70 -6.65 (m, 2H), 4.37 -4.33 (m, 1H), 4.02 -3.90 (m, 2H), 3.63 -3.55 (m, 1H), 2.91 -2.82 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.85 -1.80 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72 -0.66 (m, 2H), 0.58 -0.53 (m, 2H)

Ejemplo 259

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida



- 5 a) metil éster del ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[[1-[2-(fenilmetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metilbenzoico

10 Una solución de 1-(2-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (Ejemplo167a, 5 g) en dioxano (200 ml) se trató con metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252g, 7.5 g) y *N*-etilidisopropilamina (5.36 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con HCl 2 M (300 ml), y se extrajo con éter (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con acetato de etilo al 20% en iso-hexano) dio el compuesto del subtítulo. (9.20 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.25 - 1.07 (m, 4H).

- b) metil éster del ácido 3-Fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzoico

15 A metil éster del ácido 3-[5-bromo-2-oxo-3-[[1-[2-(fenilmetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metilbenzoico (Ejemplo 259a, 9.2 g) en etanol (400 ml) se agregó formiato de amonio (14.04 g) y 10% de Pd/C (1.693 g). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se filtró a través de celita lavando la celita con etanol caliente adicional (100 ml) seguido por diclorometano (2000 ml) y los filtrados combinados se evaporaron, se diluyeron con diclorometano (1000 ml) y se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (6.16 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11.23 (s, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.67 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H).

- c) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

25 Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (30,1 ml de una solución 2 M en THF) durante 20 minutos a una solución de ciclopropilamina (10.61 ml) y metil éster del ácido 3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoico (Ejemplo 259b, 6.16 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se agregaron cuidadosamente agua (100 ml) y HCl 2 M (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo (5.00 g).

30 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H).

- d) 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil- benzamida

35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil] -4-metil-benzamida (Ejemplo 259c 5 g) , 1-bromo-2-cloroetano (9.58 ml) y carbonato de cesio (37.5 g) se agitaron juntos en acetonitrilo (200 ml) a 80 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta sequedad, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con 1:1 iso-hexano:dietil éter para dar el compuesto del subtítulo (4.60 g).

40 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.45 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.31 - 1.02 (m, 4H), 0.75 - 0.62 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H).

e) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

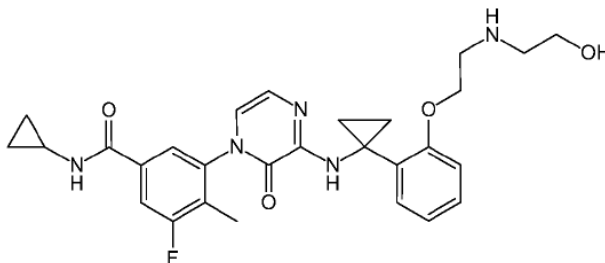
5 Se calentaron 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d 0,5 g) y metilamina al 40% en agua (0.697 mL) a 100 °C en dioxano (8 ml) en un tubo sellado durante 24 horas. La purificación de la solución enfriada por HPLC preparativa (columna XBridge - acetonitrilo /fase móvil de amoniaco al 0,2%) proporcionó el compuesto del título (270 mg).

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.45 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.60 (1 H, s), 7.52 - 7.47 (2H, m), 7.23 - 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.89 (2H, t), 2.85 - 2.77 (1 H, m), 2.35 (3H, s), 1.96 (3H, d), 1.25 - 0.97 (4H, m), 0.73 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m).

Ejemplo 260

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-((2-hidroxi)etil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



15 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d, 5 g) y etanolamina (6.1 ml) se calentaron a 100 °C en dioxano (20 ml) en un tubo sellado durante 16 horas. La purificación de la solución enfriada por HPLC preparativa (columna X-terra, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.2% (v / v)) dio el producto del título (2.95 g) después de la eliminación del solvente y la trituración con isohexano/dietil éter (1 1 80 ml)

20 MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.46 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.51 (1 H, d), 7.43 (1 H, s), 7.19 (1 H, t), 6.95 (1 H, d), 6.92 - 6.80 (2H, m), 6.74 (1 H, d), 4.44 (1 H, s), 4.06 (2H, t), 3.51 - 3.43 (2H, m), 3.42 - 3.30 (1 H, m), 2.97 (2H, t), 2.90 - 2.77 (1 H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27 - 1.01 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m).

Los siguientes ejemplos 261-265 (Tabla 11) se prepararon de una manera similar a los Ejemplos 259 y 260:

25 Ejemplo 261

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-((2-metoxi)etil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 262

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-5-fluoro-4-metil-benzamida

30 Ejemplo 263

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi)propil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Ejemplo 264

35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

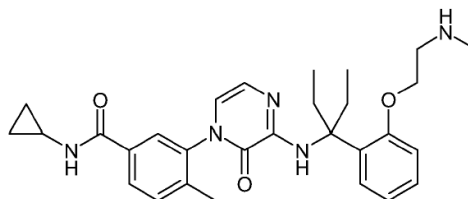
Ejemplo 265

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Tabla 11

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
261		536	8.47 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.92 -6.83 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.40 (3H, t), 3.00 -2.94 (2H, m), 2.90 -2.81 (1H, m), 2.76 (2H, t), 1.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.13-0.78 (4H, m), 0.74 -0.64 (2H, m), 0.60 -0.49 (2H, m)
262		506	8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.52 -7.42 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.91 -6.81 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89 -2.78 (1H, m), 2.63 (2H, c), 1.97 (3H, s), 1.25 -1.08 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.72 -0.63 (2H, m), 0.57 -0.51 (2H, m)
263		536	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.22 -7.17 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89 -6.83 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.41 -4.38 (1H, m), 4.10 -4.02 (2H, m), 3.72 -3.63 (1H, m), 2.98 -2.91 (2H, m), 2.86 -2.76 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.25 -1.13 (4H, m), 1.02 (3H, dd), 0.88 -0.80 (2H, m), 0.71 -0.64 (2H, m), 0.56 -0.49 (2H, m)
264		520	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.23 -7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89 -6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.04 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.88 -2.73 (2H, m), 1.96 (3H, d), 1.20 -1.16 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.87 -0.80 (2H, m), 0.72 -0.63 (2H, m), 0.57 -0.49 (2H, m)
265		536	8.42 (1H, s), 7.74 -7.63 (1H, m), 7.61-7.54 (1H, m), 7.51 -7.34 (2H, m), 7.20-7.07 (1H, m), 6.96 -6.76 (2H, m), 6.74-6.66 (1H, m), 4.45 -4.32 (1H, m), 4.08-3.95 (2H, m), 3.72 -3.56 (1H, m), 3.41-3.21 (1H, m), 3.02 -2.71 (6H, m), 1.93 (3H, s), 1.27 -0.88 (6H, m), 0.73 -0.36 (4H, m)

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) 3,3-Dietil-2(3H)-benzofuranona

5 Se agregó benzofuran-2 (3H)-ona (2 g) en DMF (3,5 ml) gota a gota a hidruro de sodio al 60% (1.252g) en DMF (10 ml) a 0 °C y después de 20 minutos, yoduro de etilo (5,18 ml) gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 2 M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO_2 eluyendo con 20% de éter de dietilo en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo (1,14 g).

10 $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6) 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 1.90 (dseptet, 4H), 0.58 (t, 6H).

b) α,α -Dietil-2-hidroxi-bencenoacetamida

15 Se agregó amoniaco 7 N en metanol (10 ml) a 3,3-dietil-2 (3H) -benzofuranona (Ejemplo 266a, 1,14 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó amoniaco 880 (20 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proveer el producto en crudo (1,21 g).

$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.19 (dt, 2H), 1.93 (dt, 2H), 0.73 (t, 6H).

c) α,α -Dietil-2-(fenilmetoxi)-bencenoacetamida

20 Una solución de α,α -dietil-2-hidroxi-bencenoacetamida (Ejemplo 266b, 1,21 g) en DMF (9,93 ml) se trató con carbonato de potasio (0.807 g) y bromuro de bencilo (0.694 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO_2 eluyendo con 30-100% acetato de etilo en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo (0.77 g). MS: APCI (+ve) 298 (M + H) +.

25 d) α,α -dietil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina

30 Una solución de α,α -dietil-2- (fenilmetoxi)-bencenoacetamida (Ejemplo 266c, 0.77 g) en acetonitrilo (6 ml) y agua (6 ml) se trató con (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (1.113 g) bajo nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó (bis(trifluoroacetoxi) yodo) benceno adicional (1.0 g) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó sobre resina SCX eluyendo con metanol (desechado), seguido por NH_3 7 N en metanol. Las fracciones básicas se recogieron y se eliminaron los volátiles *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (0.83 g).

$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 7.43 - 7.34 (m, 7H), 6.98 - 6.94 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 2.13 (dt, 4H), 0.74 (t, 6H).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida

35 α,α -Dietil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 266d) se convirtió a N-Ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-(2-hidroxifenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida usando el método descrito en el Ejemplo 134. Este fenol se alquiló con 1-bromo-2-cloroetano como se describe en el ejemplo 167e para proveer el producto del subtítulo. MS: APCI (+ve) 509 (M + H) +.

f) N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

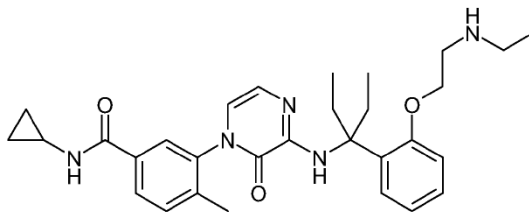
40 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 266e) usando el método del ejemplo 167f.

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.47 - 2.27 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.71 - 0.61 (m, 8H), 0.57 - 0.52 (m, 2H).

Ejemplo 267

- 5 N-Ciclopropil-3-[3-[[1-etil-1-[2-(2-etilamino)etoxi]fenil]propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

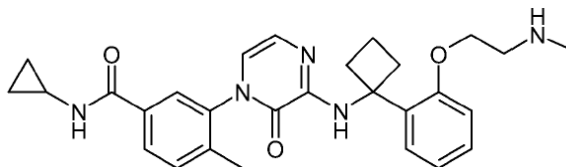


El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-etilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 266e) utilizando el método descrito en el Ejemplo 167f, pero utilizando etilamina al 70% en agua. MS: APCI (+ ve) 518 (M + H) +.

- 10 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.44 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.54 - 2.25 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.70 - 0.62 (m, 8H), 0.59 - 0.51 (m, 2H).

Ejemplo 268

- N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-2-(2-(metilamino)etoxi)fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



- 15 a) 1-(2-Metoxifenil)ciclobutanocarboxamida
- A 1-(2-metoxifenil)ciclobutanocarbonitrilo (4.29 g) se agregó ácido sulfúrico (20 ml, 95-98%) / agua (20 ml) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 1 hora la solución se calentó a 80 °C y se continuó el calentamiento durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El calentamiento se reanudó y después de 1 hora se agregó ácido acético (10 ml). La temperatura se incremento a 90 °C y se continuó el calentamiento durante 1.75 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en -300 ml de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto del subtítulo (4.19 g).

- 20 ^1H RMN δ (CDCl₃) 8.44 (s, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H).

- b) 1-(2-(Benciloxi)fenil)ciclobutanocarboxamida

- 30 A 1-(2-metoxifenil)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 268a, 4.19 g) a 0 °C en diclorometano (20 ml) se agregó tribromuro de boro (40.8 ml, 1 M en diclorometano) y se la reacción calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió en hielo, se extrajo con diclorometano (x3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar 1-(2-(hidroxifenil)ciclobutanocarboxamida (2.96 g). Esto se disolvió en DMF (20 ml) y se agregaron carbonato de potasio (2.14 g) y bromuro de bencilo (1.84 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 5-50% de acetato de etilo en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo (1,98 g).

- 35 ^1H RMN δ (CDCl₃) 7.43 - 7.21 (m, 7H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.16 (sexteto, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H).

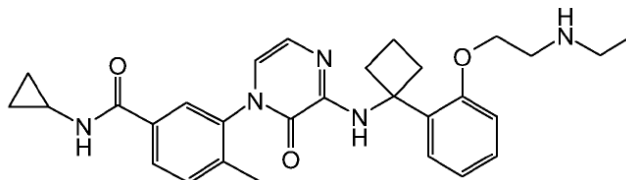
- c) 1-(2-(Benciloxi)fenil)ciclobutanamina

- Una solución de 1-(2-(benciloxi)fenil)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 268b 1,984 g) disuelto en acetonitrilo (16 ml) y agua (16 ml) bajo nitrógeno se trató con [bis(trifluoroacetoxi) yodo]benceno (4.55 g) . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con dietil éter. La capa acuosa se separó, se basificó a pH 13 con NaOH 1 N solución acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados de dietil éter/acetato de etilo se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en un cartucho SCX. Las impurezas se lavaron con acetato de etilo, luego metanol y se descartaron. La elución con amoniaco metanólico 7 N y evaporación *in vacuo* dieron el producto del subtítulo (1.164 g). ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.46 - 7.29 (m, 5H), 7.19 (t, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.62 - 2.42 (m, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 3H), 1.85 - 1.63 (m, 1H).
- 5 d) 3-(3-(1-(2-(benciloxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo
- A metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2H-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1 b, 1.083 g) en dioxano (6 ml) se agregó 1-(2-(benciloxi)fenil)ciclobutanamina (Ejemplo 268C, 1,16 g) y N, N-diisopropiletilamina (0.76 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el producto crudo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 20-50% de acetato de etilo en iso-hexano) para proveer el producto del subtítulo (1.46 g).
- 15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H).
- 20 e) 3-(3-(1-(2-(Benciloxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- Una solución de 3-(3-(1-(2-(benciloxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 268D, 1.46 g) en THF (40 ml) bajo nitrógeno se trató con ciclopropilamina (0.88 ml) seguido por cloruro de isopropilmagnesio (3.81 ml, 2.0 M en THF) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proveer el producto del subtítulo (1.537 g).
- 25 MS: APCI(+ve) 599 (M+H)⁺.
- f) N-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida
- A 3-(3-(1-(2-(benciloxi)fenil)ciclobutilamino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 268e, 1,537 g) en etanol (16 ml) se agregó formiato de amonio (2.263 g) y 5% de Pd/C (0.546 g) y la reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celita y el sólido se lavó a través con etanol y diclorometano. El filtrado se recogió y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 0-30% de dietil éter en diclorometano) para dar el producto del subtítulo (0.874 g).
- 30 MS: APCI(+ve) 431 (M+H)⁺.
- 35 g) 3-(3-(1-(2-(2-Cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida
- A N-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 268f, 0.874 g) en acetonitrilo (17 ml) se agregó 1-bromo-2-cloroetano (1.68 ml) y carbonato de cesio (6.61 g) y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. Se agregaron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 50-70% de acetato de etilo/iso-hexano) dio el producto del subtítulo (304 mg). El agente de secado se volvió a lavar con diclorometano (2 X 50 ml) y el solvente se eliminó para dar producto del subtítulo adicional (472 mg).
- 40 MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺.
- h) N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida
- 45 El producto del título se prepare a partir de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 268 g) y metilamina usando un método similar al descrito para el ejemplo 167f.
- MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 1H), 0.72 - 0.62 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H).

Ejemplo 269

- 5 N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida



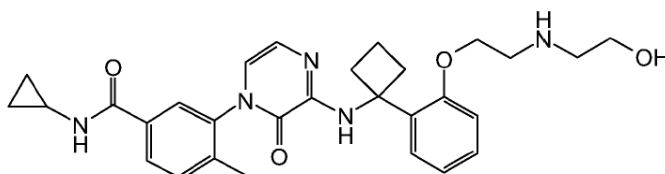
El producto del título se preparó a partir de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 268 g) y etilamina usando un método similar al descrito para el ejemplo 167f.

- 10 MS: APCI(+ve) 502 (M+H) $^+$.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.06 (s, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.51 (m, 2H)

Ejemplo 270

- 15 N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metilbenzamida



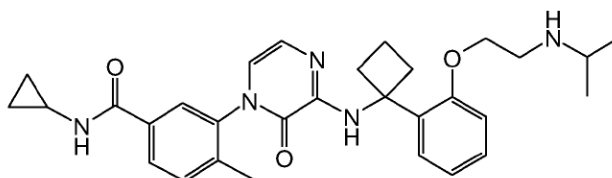
El producto del título se preparó a partir de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 268 g) y etanolamina usando un método similar al descrito para el ejemplo 167f.

- 20 MS: APCI(+ve) 518 (M+H) $^+$.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.93 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.70 (s, 7H), 2.08 (s, 5H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)

Ejemplo 271

- N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]ciclobutil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida



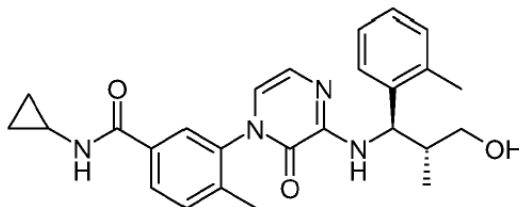
- 25 El producto del título se preparó a partir de 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclobutilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 268 g) e isopropilamina usando un método similar al que se describió por ejemplo de 167f.

- 30 MS: APCI(+ve) 516 (M+H) $^+$.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.83 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)

Ejemplo 272

- 5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4- metil-benzamida



- a) *N*-[[*(1R,2R)*-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanosulfenamida

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*)-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-*N*-metoxi-*N*,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 136a) y cloruro de toluilmagnesio usando métodos descritos en el Ejemplo 136b.

^1H RMN δ (CDCl $_3$) 7.63 - 7.58 (2H, m), 7.53 - 7.48 (2H, m), 7.42 - 7.27 (6H, m), 7.19-7.10 (4H, m), 4.86 (1H, dd), 3.59 (1H, d), 3.53 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.38 (3H, s), 2.14-2.04 (1 H, m), 1.14 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.91 (3H, d).

- b) metil éster del ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[[*(1R,2R)*-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanosulfenamida (Ejemplo 272a) utilizando el método descrito en el Ejemplo 136c.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 7.96 (2H, d), 7.85 (s, 1H), 7.80 (1 H, s), 7.61 - 7.48 (3H, m), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, t), 7.01 (2H, d), 6.91 (2H, t), 6.79 (2H, d), 6.68 y 6.67 (2H, 2 x d), 5.37 (1 H, c), 4.66 - 4.59 (1 H, m), 3.88 - 3.76 (4H, m), 3.29 - 3.12 (2H, m), 2.24 - 2.10 (1 H, m), 2.16 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.86 (3H, d).

- 20 c) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-2-metil-1-(2-metilfenil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 272b) utilizando el método descrito en el Ejemplo 136d.

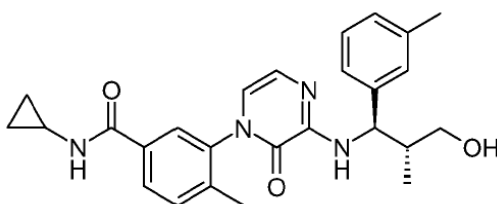
MS: APCI(+ve) 447 (M+H $^+$).

- 25 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.45 y 8.36 (1 H, 2 x d), 7.89 - 7.82 (1 H, m), 7.78 - 7.61 (2H, m), 7.55 - 7.44 (2H, m), 7.20 - 7.05 (3H, m), 6.82 - 6.76 (1 H, m), 6.67 - 6.61 (1 H, m), 5.26 (1 H, t), 4.71 - 4.60 (1 H, 2 x t), 3.29 - 3.05 (2H, m), 2.93 - 2.76 (1 H, m), 2.56-2.46 (3H, superpuesto con DMSO), 2.28 - 2.13 (1 H, m), 2.13 y 2.04 (3H, 2 x s), 0.98 - 0.91 (3H, m), 0.74 - 0.48 (4H, m).

MS: APCI(+ve) 447 (M+H $^+$).

30 Ejemplo 273

- N*-Ciclopropil-3-[3-[[*(1R,2R)*-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



- a) *N*-[[*(1R,2R)*-3-[[*(1,1*-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanosulfenamida

El compuesto del título se preparó a partir de (2S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 136a) cloruro de m-toluilmagnesio utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 136b.

5 ^1H RMN δ (CDCl_3) 7.67 - 7.61 (2H, m), 7.59 - 7.53 (2H, m), 7.46 - 7.30 (6H, m), 7.20 (1 H, t), 7.11 - 7.02 (3H, m), 4.53 (1 H, dd), 3.83 (1 H, d), 3.54 (1 H, dd), 3.39 (1 H, dd), 2.33 (3H, s), 2.26 - 2.14 (1 H, m), 1.17 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.90 (3H, d).

b) N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

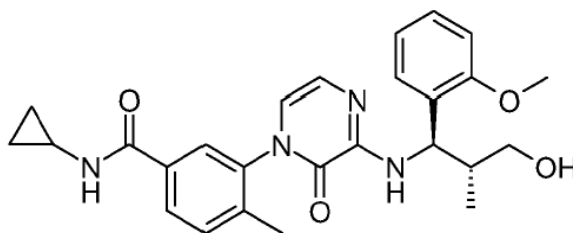
El compuesto del título se preparó a partir de N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-(3-metilfenil)propil]-2-metil-2-propanosulfenamida (Ejemplo 273a) utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 136c y 136d.

10 MS: APCI(+ve) 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 8.44 y 8.38 (1 H, 2 x d), 7.91 - 7.79 (2H, m), 7.75 y 7.69 (1 H, 2 x d), 7.49 y 7.47 (1 H, 2 x d), 7.24 - 7.13 (3H, m), 7.07 - 7.00 (1 H, m), 6.78 y 6.77 (1 H, 2 x d), 6.65 y 6.64 (1 H, 2 x d), 5.03 - 4.95 (1 H, m), 4.78 y 4.72 (1 H, 2 x t), 3.23 - 3.11 (2H, m), 2.90 - 2.78 (1 H, m), 2.30 (3H, s), 2.26 - 2.14 (1 H, m), 2.12 y 2.06 (3H, 2 x s), 0.86 (3H, d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m).

15 Ejemplo 274

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]-2-metil-2-propanosulfenamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de (2S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 136a) y bromuro de 2-metoxifenilmagnesio utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 136b.

^1H RMN δ (CDCl_3) 7.62 - 7.58 (2H, m), 7.53 - 7.49 (2H, m), 7.41 - 7.25 (6H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.34 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.45 (1 H, dd), 3.33 (1 H, dd), 2.25 - 2.13 (1 H, m), 1.17 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.96 (3H, d).

25 b) metil éster del ácido 3-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]-2-metil-2-propanosulfenamida (Ejemplo 274a) utilizando el método descrito en el Ejemplo 136c.

30 ^1H RMN δ (DMSO-d_6) 7.96 (1 H, d), 7.85 y 7.80 (1 H, s), 7.61 - 7.48 (2H, m), 7.30 (1 H, d), 7.23 (1 H, t), 7.01 (1 H, d), 6.91 (1 H, m), 6.79 (1 H, d), 6.68 y 6.67 (1 H, 2 x d), 5.37 (1 H, c), 4.63(1 H, c), 3.90 - 3.80 (6H, m), 3.29 - 3.12 (2H, m), 2.24 - 2.10 (1 H, m), 2.16 y 2.09 (3H, 2 x s), 0.86 (3H, d).

c) N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 3-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-(2-metoxifenil)propil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzoico (Ejemplo 274b) utilizando el método descrito en el Ejemplo 136d.

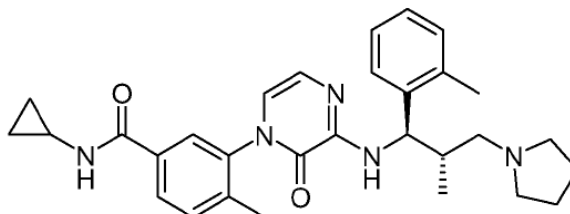
MS: APCI(+ve) 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN δ (DMSO-d_6) 8.44 y 8.38 (1 H, 2 x d), 7.86 (1 H, m), 7.76 y 7.69 (1 H, 2 x d), 7.56 - 7.45 (2H, m), 7.31 y 7.27 (1 H, 2 x dd), 7.23 (1 H, m), 7.03 - 6.99 (1 H, m), 6.94 - 6.87 (1 H, m), 6.80 y 6.80 (1 H, 2 x d), 6.67 y 6.66 (1 H, 2 x d), 5.41 - 5.32 (1 H, m), 4.67 - 4.59 (1 H, m), 3.830 y 3.825 (3H, 2 x s), 3.27 - 3.22 (1 H, m), 3.21 - 3.12 (1 H, m), 2.90

- 2.78 (1 H, m), 2.25 - 2.14 (1 H, m), 2.13 y 2.05 (3H, 2 x s), 0.87 y 0.85 (3H, 2 x d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m).

Ejemplo 275

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-1-(2-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



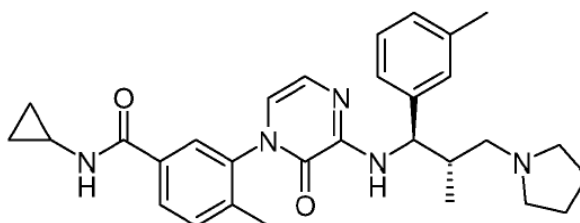
El compuesto del título se preparó a partir de *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-1-(2-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Ejemplo 272) utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 138a y 138b.

10 MS: APCI(+ve) 500 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.57 y 8.39 (1 H, 2 x d), 8.45 y 8.37 (1 H, 2 x d), 7.88 - 7.83 (1 H, m), 7.74 y 7.67 (1 H, 2 x d), 7.48 (1 H, t), 7.41 y 7.37 (1 H, 2 x d), 7.22 - 7.08 (3H, m), 6.77 y 6.76 (1 H, 2 x d), 6.62 y 6.61 (1 H, 2 x d), 5.34 - 5.26 (1 H, m), 2.89 - 2.77 (1 H, m), 2.48 (3H, s), 2.49 - 2.33 (6H, m), 2.21 - 2.12 (1 H, m), 2.11 y 2.02 (3H, 2 x s), 1.75 - 1.64 (4H, m), 0.85 y 0.84 (3H, 2 x d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.49 (2H, m).

15 Ejemplo 276

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-1-(3-metilfenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



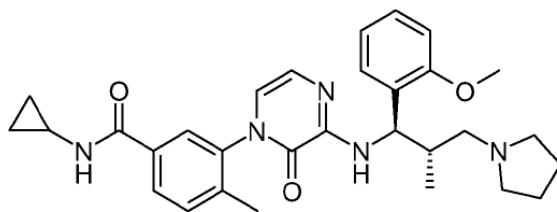
20 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-metilpropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Ejemplo 273) utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 138a y 138b.

MS: APCI(+ve) 500 (M+H⁺).

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.11 y 8.93 (1 H, 2 x d), 8.45 y 8.41 (1 H, 2 x d), 7.89 - 7.83 (1 H, m), 7.74 y 7.69 (1 H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1 H, 2 x d), 7.22 (1 H, t), 7.14 - 7.02 (3H, m), 6.74 y 6.73 (1 H, 2 x d), 6.62 (1 H, d), 5.07 - 4.99 (1 H, m), 2.89 - 2.79 (1 H, m), 2.61 - 2.28 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.11 y 2.05 (3H, s), 2.06 - 1.97 (1 H, m), 1.82 - 1.65 (4H, m), 0.79 y 0.78 (3H, 2 x d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m).

Ejemplo 277

N-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*S*)-1-(2-metoxifenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)propil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



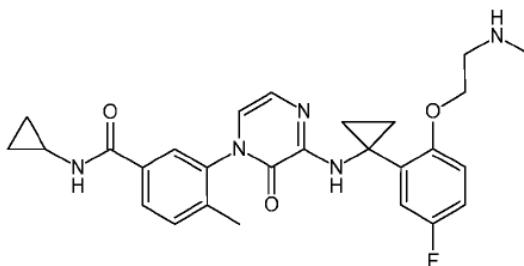
El compuesto del título se preparó a partir de *N*-Ciclopropil-3-[3-[[[(1*R*,2*R*)-3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropil] amino]-2-oxo-1 (2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Ejemplo 274) utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 138a y 138b.

5 MS: APCI(+ve) 516 (M+H⁺).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.49 y 8.31 (1 H, 2 x d), 8.45 y 8.40 (1 H, 2 x d), 7.86 (1 H, dt), 7.75 y 7.69 (1 H, 2 x d), 7.48 y 7.47 (1 H, 2 x d), 7.23 (2H, t), 7.01 (1 H, d), 6.93 (1 H, t), 6.77 y 6.76 (1 H, 2 x d), 6.632 y 6.628 (1 H, 2 x d), 5.59 - 5.50 (1 H, m), 3.82 (3H, s), 2.90 - 2.78 (1 H, m), 2.59 - 2.31 (6H, m), 2.11 y 2.04 (3H, 2 x s), 2.14 - 2.03 (1 H, m), 1.79 - 1.61 (4H, m), 0.78 (3H, d), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.49 (2H, m).

10 Ejemplo 278

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida



a) 1-[5-Fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]-ciclopropanamina

15 Se agregó bromuro de etilmagnesio, (35.2 ml de una solución 3M en dietil éter) como una corriente lenta a una mezcla agitada mecánicamente de ortotitanato de tetraisopropilo (16.37 ml) y 2-(benciloxi)-5-fluorobenzonitrilo (12 g) en dietil éter (400 ml) enfiada a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó eterato de trifluoruro de boro (13.38 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con HCl 1 M (400 ml) y la capa acuosa se separó. La capa de dietil éter se extrajo adicionalmente en HCl 1 M (2 x 200 ml). Las capas acuosas combinadas se enfriaron en un baño de hielo y se basificaron con solución acuosa de NaOH 1 M. El precipitado resultante se filtró a través de celita lavando la almohadilla extensivamente con agua (200 ml), diclorometano (4x200mL) luego diclorometano/MeOH (90:10, 300 ml). Los filtrados combinados se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron y el residuo se purificó por resina SCX (eluyendo con metanol seguido por amoníaco 880 al 10% en metanol). Las fracciones básicas se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (3.4 g).

20

25

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.49 - 7.44 (2H, m), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.36 - 7.29 (1 H, m), 6.99 - 6.92 (1H, m), 6.88 - 6.82 (2H, m), 5.13 (2H, s), 2.13 (2H, s), 1.00 - 0.95 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m).

b) metil éster del ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-[5-fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoico

30 Una solución de 1-[5-fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]-ciclopropanamina (Ejemplo 278a, 1.7 g) en dioxano (200 ml) se trató con metil éster del ácido 3-(3,5-dibromo-2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-4-metil-benzoico (Ejemplo 1b, 1,99 g) y *N*-etil-diisopropilamina (1.7 ml,) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción enfiada se diluyó con HCl 2 M (300 ml), y se extrajo con dietil éter (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo. La trituration con iso-hexano dio el compuesto del subtítulo (2.89 g).

35

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.98 - 7.91 (1 H, m), 7.87 (1 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.56 - 7.24 (6H, m), 7.05 - 6.98 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.58 - 3.55 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.32 - 1.05 (4H, m).

c) metil éster del ácido 3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzoico

A metil éster del ácido 3-[5-bromo-3-[[1-[5-fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzoico (Ejemplo 278b, 2,8 g) en etanol (200 ml) se agregó formiato de amonio (5.0 g) y 10% de Pd/C (1.0 g). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se filtró a través de celita lavando la Celita con etanol caliente (100 ml) seguido de diclorometano (2000 ml). Los filtrados combinados se evaporaron, se diluyeron con diclorometano (1000 ml) y se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (1.2 g)

5

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 11.12 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 7.96 (1 H, dd), 7.85 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.23 (1 H, dd), 6.98 - 6.91 (1 H, m), 6.83 (2H, dd), 6.77 - 6.72 (1 H, m), 3.84 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.28 - 1.24 (2H, m), 1.18 - 1.07 (2H, m).

d) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzamida

10 Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (5.86 ml de una solución 2 M en THF) durante 20 minutos a una solución de ciclopropilamina (2.066 ml) y metil éster del ácido 3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil- benzoico (Ejemplo 278c, 1,2 g) en THF (200 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó cuidadosamente agua y HCl 2M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x200 ml), se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo (1,22 g)

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.58 - 8.48 (1 H, m), 8.41 - 8.35 (1 H, m), 7.86 (1 H, d), 7.72 (1 H, s), 7.48 (1 H, d), 7.28 - 7.21 (1 H, m), 7.05 - 6.86 (2H, m), 6.83 - 6.72 (2H, m), 3.65 - 3.57 (2H, m), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.80 - 1.72 (2H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m).

e) 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil- benzamida

20 Se agitaron juntos *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Ejemplo 278d 1,22 g), 1-bromo-2-cloroetano (2.4 ml) y carbonato de cesio (9.15 g) en acetonitrilo (100 ml) a 80 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta sequedad, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con 1:1 iso-hexano:dietil éter para dar el compuesto del subtítulo (1.13 g)

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.37 (1 H, d), 7.84 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 7.46 (1 H, d), 7.33 - 7.27 (2H, m), 7.08 - 6.95 (2H, m), 6.89 (1 H, d), 6.73 (1 H, d), 4.29 (2H, t), 3.99 (2H, t), 2.89 - 2.76 (1 H, m), 2.06 (3H, s), 0.71 - 0.60 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m).

f) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

30 Se agitaron juntos 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-*N*-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 278E, 0,25 g) y metilamina al 40% en agua (1 ml) a 100 °C en dioxano (8 ml) en un tubo sellado durante 24 horas. La purificación de la solución enfriada por HPLC preparativa (columna XBridge - acetonitrilo/ fase móvil de amoniaco al 0,2%) proporcionó el compuesto del título (110 mg).

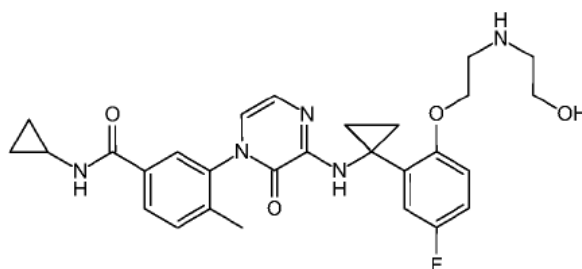
MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

35 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.37 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 7.69 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.46 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.06 - 6.91 (2H, m), 6.88 (1 H, d), 6.71 (1 H, d), 4.03 (2H, t), 2.90 - 2.79 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.25 - 1.06 (4H, m), 0.70 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m)

Los siguientes ejemplos 279-280 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 278:

Ejemplo 279

40 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

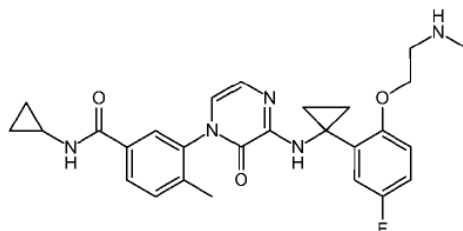


MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.37 (1 H, d), 7.85 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 7.49 (1 H, s), 7.46 (1 H, d), 7.29 (1 H, dd), 7.05 - 6.93 (2H, m), 6.89 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 4.45 - 4.40 (1 H, m), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, c), 2.94 (2H, t), 2.88 - 2.78 (1 H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.26 - 1.07 (4H, m), 0.71 - 0.62 (2H, m), 0.56 - 0.49 (2H, m).

Ejemplo 280

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-[2-[2-(etilamino)etoxi]-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida

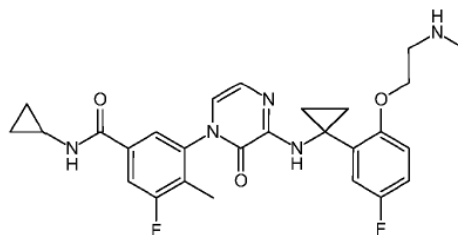


MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.37 (1 H, d), 7.85 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 7.52 (1 H, s), 7.46 (1 H, d), 7.29 (1 H, dd), 7.05 - 6.93 (2H, m), 6.88 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 4.03 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.88 - 2.79 (1 H, m), 2.61 (2H, c), 2.06 (3H, s), 1.26 - 1.06 (4H, m), 0.99 (3H, t), 0.70 - 0.63 (2H, m), 0.55 - 0.49 (2H, m)

Ejemplo 281

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida



a) 3-[3-[[1-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]ciclopropil]amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 1-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)ciclopropanamina (Ejemplo 278a) y 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 252 g) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 268d.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.83 - 7.76 (2H, m), 7.66 - 7.63 (1H, m), 7.55 - 7.49 (2H, m), 7.41 - 7.28 (4H, m), 7.08 - 7.00 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.29 - 1.10 (4H, m).

b) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[5-fluoro-2-hidroxifenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 281 a) usando métodos similares al descrito para los Ejemplos 259b y 259c.

5 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.58 (1 H, s), 8.48 (1 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.65 (1 H, s), 7.24 (1 H, dd), 6.99 - 6.73 (4H, m), 2.90 - 2.77 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.31 - 1.13 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m).

c) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil] amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 281 b) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 259d.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.46 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.35 - 7.26 (2H, m), 7.10 - 6.94 (2H, m), 6.90 (1 H, d), 6.77 (1 H, d), 4.32 - 4.24 (2H, m), 4.02 - 3.94 (2H, m), 2.88 - 2.78 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.41 - 1.09 (4H, m), 0.76 - 0.46 (4H, m)

15 d) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(5-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil)ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

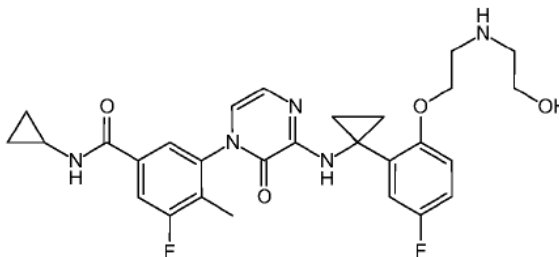
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 281c) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 510.2 (M+H) $^+$.

20 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.47 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.65 - 7.61 (2H, m), 7.30 (1 H, dd), 7.06 - 6.92 (2H, m), 6.90 (1 H, d), 6.75 (1 H, d), 4.03 (2H, t), 2.91 - 2.77 (3H, m), 2.35 (3H, s), 1.97 (3H, d), 1.28 - 1.05 (4H, m), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.47 (2H, m).

Ejemplo 282

25 N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(5-fluoro-2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil)ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



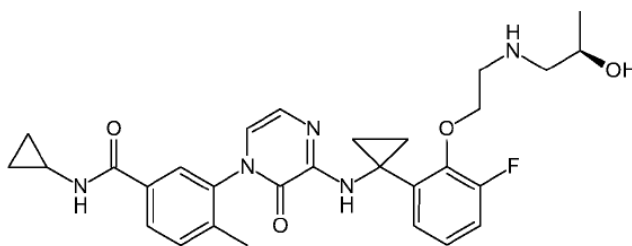
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)-5-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 281c) y etanolamina usando un método similar al descrito para el Ejemplo 167f.

30 MS: APCI(+ve) 540 (M+H) $^+$.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.46 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.53 (1 H, s), 7.29 (1 H, dd), 7.06 - 6.92 (2H, m), 6.90 (1 H, d), 6.76 (1 H, d), 4.42 (1 H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, c), 2.94 (2H, t), 2.89 - 2.78 (1 H, m), 2.67 (2H, t), 1.97 (3H, d), 1.28 - 1.04 (4H, m), 0.72 - 0.61 (2H, m), 0.58 - 0.45 (2H, m)

Ejemplo 283

35 N-Ciclopropil-3-[3-({1-[3-fluoro-2-(2-[(2R)-2-hidroxipropil]amino)etoxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



a) 2-(Benciloxi)-3-fluorobenzonitrilo

5 Se agregó alcohol bencilico (5.51 ml) gota a gota durante 20 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (2.128 g de una dispersión al 60% en aceite mineral) y 2.3-difluorobenzonitrilo (7.4 g) en THF (100 ml) con enfriamiento en baño de hielo externo para mantener la temperatura alrededor de 25 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se detuvo con agua (200 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 120 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El aceite residual se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con éter al 20% en isohexano) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (9.70 g).

10 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.54 - 7.44 (2H, m), 7.40 - 7.26 (5H, m), 7.10 - 7.01 (1 H, m), 5.33 (2H, s)

b) 1-[2-(Benciloxi)-3-fluorofenil]ciclopropanamina

15 Una solución de bromuro de etilmagnesio, 3M en dietil éter (28.2 ml) se agregó como una corriente lenta a una mezcla agitada mecánicamente de ortotitanato de tetraisopropilo (13.09 ml,) y 2-(benciloxi)-3-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 283a, 9.6 g) en dietil éter (400 ml) enfriada a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Un baño de hielo se colocó alrededor de la reacción y se agregó trifluoruro de boro eterato (10.71 ml) como una corriente lenta (Precaución exotérmica) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió (baño de hielo) y se detuvo con HCl acuoso 1 M (400 ml se agregaron porción a porción). La capa acuosa se separó y la capa de dietil éter se extrajo adicionalmente en HCl 1 M (2 x 200 ml) (se agregó acetato de etilo a dietil éter para ayudar a la solubilidad). La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se basificó con agitación con una solución de NaOH acuosa 10M. El precipitado resultante se filtró a través de Celita, lavando la almohadilla con agua (200 ml) y luego DCM (4 x 200 ml) y luego DCM/MeOH (90:10, 300 ml). Los filtrados combinados se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, el residuo se purificó sobre resina SCX (50 g) eluyendo con DCM, metanol (desechado) y lavándolo con amoniaco al 20% en metanol para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (2,54 g).

25 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.54 - 7.50 (1 H, m), 7.43 - 7.31 (2H, m), 7.06 - 6.89 (5H, m), 5.22 (2H, s), 0.96 - 0.93 (2H, m), 0.84 - 0.80 (2H, m).

c) 3-[3-({1-[2-(benciloxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo

30 Preparado utilizando un método similar al método del Ejemplo 252h a partir de 1-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclopropanamina (Ejemplo 283b) y 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato metilo (Ejemplo 252g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.94 (1 H, dd), 7.86 (1 H, d), 7.72 (1 H, s), 7.58 - 7.51 (3H, m), 7.44 - 7.32 (5H, m), 7.23 - 7.16 (1 H, m), 7.11 - 7.03 (1 H, m), 5.19 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.26 - 1.14 (4H, m)

d) 3-[3-{{1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1 (2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo

35 Preparado utilizando un método similar al Ejemplo 252j a partir de 3-[3-({1-[2-(benciloxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 283c).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.63 (1 H, s), 7.96 (1 H, dd), 7.86 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.27 (1 H, d), 7.09 - 7.02 (1 H, m), 6.90 (1 H, d), 6.80 (1 H, d), 6.79 - 6.74 (1 H, m), 3.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.32 - 1.26 (2H, m), 1.12 - 1.09 (2H, m)

e) N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

40 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-{{1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 283d) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252i

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.75 (1 H, s), 8.39 (1 H, d), 7.85 (1 H, dd), 7.73 (1 H, d), 7.47 (1 H, d), 7.28 (1 H, d), 7.10 - 7.03 (1 H, m), 6.92 (1 H, d), 6.82 (1 H, d), 6.80 - 6.74 (1 H, m), 2.88-2.79 (1 H, m), 2.10 (3H, s), 1.32 - 1.09 (4H, m), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.58 - 0.50 (2H, m)

f) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida

- 5 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 283e) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 259d.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.41 - 8.36 (1 H, m), 7.88 - 7.82 (1 H, m), 7.71 - 7.67 (1 H, m), 7.51 - 7.38 (2H, m), 7.24 - 6.99 (2H, m), 6.87 - 6.82 (1 H, m), 6.74 - 6.70 (1 H, m), 4.40 - 4.32 (2H, m), 4.07 - 4.00 (2H, m), 2.89 - 2.78 (1 H, m), 2.07 (3H, s), 1.29 - 1.16 (4H, m), 0.71 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)

- 10 g) N-Ciclopropil-3-[3-{{1-[3-fluoro-2-(2-{{(2R)-2-hidroxiopropil}amino)etoxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Se agitaron juntos 3-[3-{{1-[2-(2-cloroetoxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 283f) (0.3 g) y 2-aminoetanol (0.147 g) a 100 °C en dioxano (8 ml) en un tubo sellado durante 24 horas. La purificación por HPLC preparativa (columna Xterra amoniaco al 0.2%/ eluyente MeCN) dando el compuesto del título (0.094 g).

- 15 MS: APCI(+ve) 536 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.38 (1 H, s), 8.30 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 7.69 (1 H, s), 7.49 - 7.35 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.07 - 6.94 (1H, m), 6.89 - 6.83 (1H, m), 6.73 - 6.67 (1H, m), 4.49-4.42 (1 H, m), 4.19 - 4.03 (2H, m), 3.80 - 3.66 (1 H, m), 3.33 (2H, s), 2.95 (2H, s), 2.88-2.78 (1 H, m), 2.58 - 2.54 (1 H, m), 2.06 (3H, s), 1.32 - 1.08 (2H, m), 1.07 - 0.99 (2H, m), 0.89 - 0.78 (2H, m), 0.70 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.48 (2H, m).

- 20 Los siguientes Ejemplos 284-287 (Tabla 12) se prepararon usando un método similar al descrito para el Ejemplo 283:

Ejemplo 284

3-[3-{{1-[2-(2-Aminoetoxi)-3-fluorofenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida

- 25 **Ejemplo 285**

N-Ciclopropil-3-[3-{{1-(3-fluoro-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Ejemplo 286

N-Ciclopropil-3-{3-[[1-{2-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluorofenil]ciclopropil}amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

- 30 **Ejemplo 287**

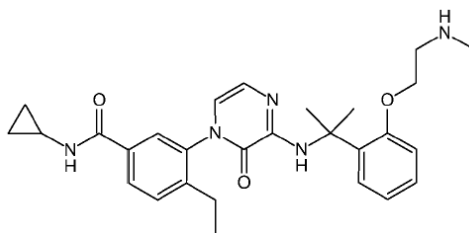
N-Ciclopropil-3-{3-[[1-{3-fluoro-2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil}amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Tabla 12

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
284		478	8.54 -8.30 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.99 (1H, c), 6.85 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.07 -3.99 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.88 -2.77 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.27 -1.06 (4H, m), 0.73 -0.46 (4H, m)
285		522	8.38 (2H, s), 7.88 -7.81 (1H, m), 7.71 -7.67 (1H, m), 7.50 -7.37 (2H, m), 7.20 -7.08 (1H, m), 7.05 -6.96 (1H, m), 6.86 (1H, t), 6.70 (1H, t), 4.49 -4.41 (1H, m), 4.16 -4.06 (2H, m), 3.55 -3.45 (2H, m), 3.00 -2.90 (2H, m), 2.88 -2.79 (1H, m), 2.76 -2.65 (2H, m), 2.06 (3H, d), 1.29 -1.04 (4H, m), 0.75 -0.59 (2H, m), 0.58 -0.50 (2H, m)
286		506	8.45 -8.34 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.06 -6.95 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.17 -4.02 (2H, m), 2.97 -2.88 (2H, m), 2.86 -2.81 (1H, m), 2.73 -2.58 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.28 -1.10 (4H, m), 1.09 -0.99 (3H, m), 0.74 -0.61 (2H, m), 0.56 -0.48 (2H, m)
287		492	8.45 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.04 -6.93 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.18 -4.02 (2H, m), 2.95 -2.78 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.26 -1.07 (4H, m), 0.70 -0.63 (2H, m), 0.57 -0.50 (2H, m)

Ejemplo 288

N-Ciclopropil-4-etil-3-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil)etil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



5

a) 3-[(cianometil)amino]-4-etilbenzoato de metilo

- 5 A una solución agitada de 3-amino-4-etilbenzoato de metilo (6.10 g) en THF (56,7 ml) a temperatura ambiente se agregó base de Hunig (11.89 ml) seguido por bromoacetronitrilo (4.74 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se agregaron HCl acuoso 1 N y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (7.46 g).
- ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.35 (d, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.97 (t, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.32 (d, 3H), 1.15 (t, 3H)
- b) 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-etilbenzoato de metilo
- 10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(cianometil)amino]-4-etilbenzoato de metilo (Ejemplo 288a) utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 252g.
- ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8,14 (d, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,4 hasta 8.2 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,11 (t, 3H) otras resonancias oscurecidas bajo el pico de disolvente (2,4 ppm)
- 15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(cianometil)amino]-4-etilbenzoato de metilo (Ejemplo 288a) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252g. ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.11 (t, 3H) Otras resonancias oscurecidas bajo el pico de solvente (2.4 ppm)
- c) 3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-etilbenzoato de metilo
- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de -(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-etilbenzoato de metilo (Ejemplo 288b) y α,α-dimetil-2-(fenilmetoxi)-bencenometanamina (Ejemplo 198 D) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252h.
- 20 MS: APCI(+ve) 576 (M+H)⁺.
- d) 3-[3-({1-[2-(Benciloxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-etilbenzamida
- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-etilbenzoato de metilo (Ejemplo 288C) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252i. MS: APCI (+ ve) 601 (M + H) +.
- 25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.42 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 9H), 7.10 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 1.84 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)
- e) N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]}]benzamida
- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-etilbenzamida (Ejemplo 288d) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252j.
- 30 MS: APCI(+ve) 433 (M+H)⁺.
- f) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-etilbenzamida
- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]}]benzamida (Ejemplo 288e) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252k.
- MS: APCI(+ve) 495 (M+H)⁺.
- 35 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.67 (m, 2H), 0.57 - 0.54 (m, 2H)
- g) N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-metil-1-[2-(2-(metilamino)etoxi]fenil)etil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]}]benzamida
- El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-etilbenzamida (Ejemplo 288f) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252l.
- 40 MS: APCI(+ve) 490.4 (M+H)⁺.
- ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.55-0.53 (m, 2H).

Los siguientes Ejemplos 289 a 292 (Tabla 13) se prepararon usando un método similar al descrito para el Ejemplo 288 a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4- etilbenzamida (Ejemplo 288f) y amina adecuada.

Ejemplo 289

- 5 N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-((2S)-2-hidroxiopropil)amino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

Ejemplo 290

N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

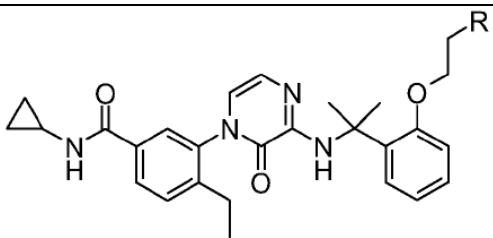
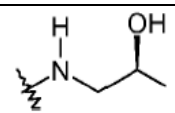
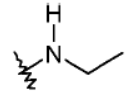
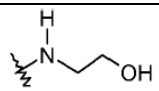
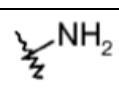
Ejemplo 291

- 10 N-Ciclopropil-4-etil-3-[3-({1-[2-(2-((2-hidroxi)etil)amino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

Ejemplo 292

3-[3-({1-[2-(2-Amino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-4-etilbenzamida

Tabla 13

			
Ejemplo	R	MS m/z	[M+H] ⁺ ¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
289		534	8.44 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 -7.17 (m, 1H), 6.98 -6.90 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.98 -3.94 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.95 -2.81 (m, 4H), 2.45 (d, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.69 (d, 2H), 0.56 (s, 2H)
290		504	8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 -6.88 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.02 -3.89 (m, 2H), 2.91 -2.82 (m, 3H), 2.54 -2.51 (m, 2H), 2.45 -2.35 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.70 -0.66 (m, 2H), 0.56 -0.54 (m, 2H)
291		520.4	8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 -6.87 (m, 3H), 6.64 (q, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.01 -3.90 (m, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.94 -2.81 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.45 -2.34 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 -0.67 (m, 2H), 0.56 -0.54 (m, 2H)
292		476	8.44 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97 -6.88 (m, 3H), 6.67 -6.62 (m, 2H), 3.91 -3.84 (m, 2H), 2.89 -2.83 (m, 3H), 2.42 -2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 -0.66 (m, 2H), 0.57 -0.54 (m, 2H)

Los siguientes Ejemplos 293 a 298 (Tabla 14) se prepararon usando un método similar al descrito para el Ejemplo 230 usando 3-(3-(1-(2-(2-cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 167e) y una amina adecuada.

Ejemplo 293

- 5 N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-((1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil)amino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Ejemplo 294

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-([2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

- 10 **Ejemplo 295**

N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-([1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]amino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

Ejemplo 296

- 15 N-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etoxi]fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

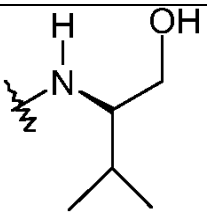
Ejemplo 297

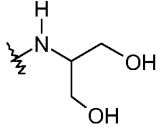
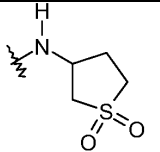
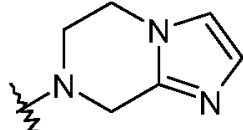
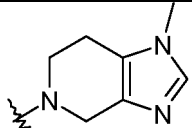
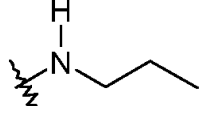
N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-({1-[2-(2-(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etoxi]fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

Ejemplo 298

- 20 N-Ciclopropil-4-metil-3-[2-oxo-3-({1-[2-(2-(propilamino)etoxi]fenil]ciclopropil)amino]pirazin-1(2H)-il]benzamida

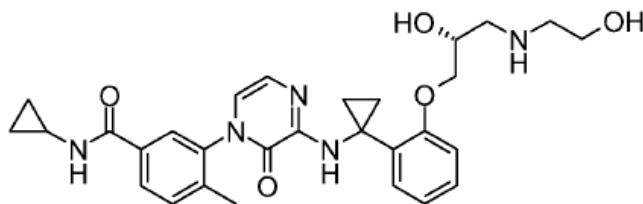
Tabla 14

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
293		546	8.02 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.38 -4.31 (m, 2H), 3.92 -3.84 (m, 1H), 3.72 -3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 -3.26 (m, 2H), 3.04 -2.97 (m, 1H), 2.73 -2.66 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 -2.01 (m, 1H), 1.52 -1.26 (m, 4H), 1.21 -1.07 (m, 6H), 0.97 (d, 2H), 0.82 -0.75 (m, 2H).

Ejemplo	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
294		534	8.37 -8.32 (m, 1H), 7.87 -7.81 (m, 1H), 7.69 -7.65 (m, 1H), 7.54 -7.42 (m, 2H), 7.39 -7.34 (m, 1H), 7.23 -7.14 (m, 1H), 6.98 -6.92 (m, 1H), 6.89 -6.81 (m, 2H), 6.72 -6.66 (m, 1H), 4.43 -4.34 (m, 2H), 4.10 -4.02 (m, 2H), 3.05 -2.96 (m, 2H), 2.86 -2.79 (m, 1H), 2.65 -2.58 (m, 1H), 2.22 -2.10 (m, 5H), 1.25 -1.13 (m, 4H), 1.12 -0.99 (m, 2H), 0.70 -0.62 (m, 2H), 0.56 -0.49 (m, 2H).
295		578	7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 -6.82 (m, 2H), 6.60 -6.55 (m, 1H), 4.16 -4.07 (m, 2H), 3.64 -3.54 (m, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.16 -2.97 (m, 3H), 2.95 -2.84 (m, 2H), 2.83 -2.75 (m, 1H), 2.39 -2.24 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 2.05 -1.86 (m, 1H), 1.39 -1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.10 -0.96 (m, 1H), 0.79 -0.71 (m, 2H), 0.63 -0.55 (m, 2H).
296		566	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 -6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.01 (d, 4H), 2.87 -2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.25 -1.03 (m, 4H), 0.69 -0.64 (m, 2H), 0.54 -0.50 (m, 2H)
297		580	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.85 -2.79 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.27 -1.03 (m, 4H), 0.69 -0.63 (m, 2H), 0.55 -0.49 (m, 2H).
298		502	d 7.81 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89 -6.83 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.09 -3.01 (m, 2H), 2.84 -2.75 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.66 -1.32 (m, 3H), 1.31 -1.05 (m, 5H), 0.86 (t, 4H), 0.78 -0.71 (m, 2H), 0.60 -0.54 (m, 2H).

Ejemplo 299

5 *N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2*R*)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil)oxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxipirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-((1-(2-((2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil)ciclopropil)amino)-2-oxopirazin- 1(2H)-il}benzamida

5 Se agregaron carbonato de potasio (216 mg) y fluoruro de cesio (36.5 mg) a *N*-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 167d, 500 mg) en DMF (9 ml) y se agitaron durante 1 hora. Se agregó (R)oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenzenosulfonato (311 mg) y la reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se utilizó sin aislamiento/purificación.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺.

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-((1-[2-((2*R*)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

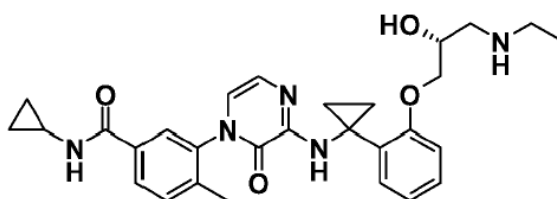
10 Se agregó etanolamina (1 mL) a *N*-Ciclopropil-4-metil-3-((1-(2-((2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil)ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il}benzamida (Ejemplo 299a, 7.81 g) in DMF (3 mL). La reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por HPLC preparativa (columna XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.2% (v/v)) dio el producto del título (0.102 g) después de la
15 eliminación del solvente y la trituración con dietil éter.

¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 3H), 1.28 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 534 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 300

N-Ciclopropil-3-[3-((1-(2-((2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxi)propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



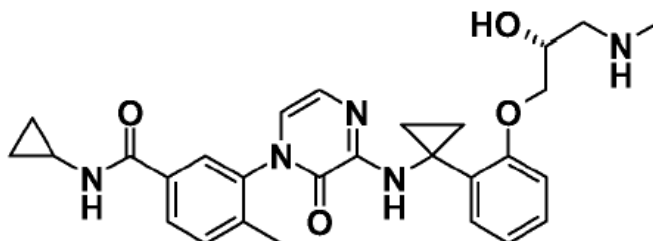
25 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de (R)-Nciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1 (2H)-il)benzamida (Ejemplo 299a) y etilamina.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

30 ¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H).

Ejemplo 301

N-Ciclopropil-3-[3-((1-(2-((2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



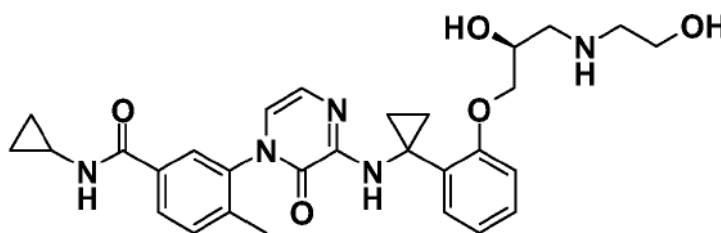
El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de (*R*)-*N*-ciclopropil-4-metil-3-(3-(1-(2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxipirazin-1(2H)-il)benzamida (Ejemplo 299a) y metilamina.

5 MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 4H), 1.14 - 1.09 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 302

10 *N*-Ciclopropil-3-[3-((1-[2-((2*S*)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxipirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-((1-[2-((2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxipirazin-1(2H)-il]benzamida

15 El compuesto del subtítulo se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299a a partir de *N*-Ciclopropil-3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxipirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 167d) y (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenenosulfonato.

MS: APCI(+ve) 473 (M+H)⁺.

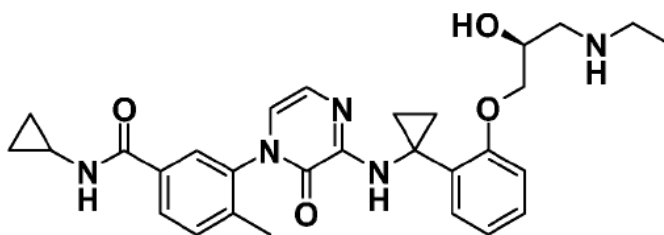
b) *N*-Ciclopropil-3-[3-((1-[2-((2*S*)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxipirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-((1-[2-((2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxipirazin-1(2H)-il]benzamida (Ejemplo 302a). MS: APCI (+ ve) 534 (M + H) +.

25 ¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.27 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 303

N-Ciclopropil-3-[3-((1-(2-((2*S*)-3-(etilamino)-2-hidroxi)propil)oxi]fenil)ciclopropil)amino)-2-oxipirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

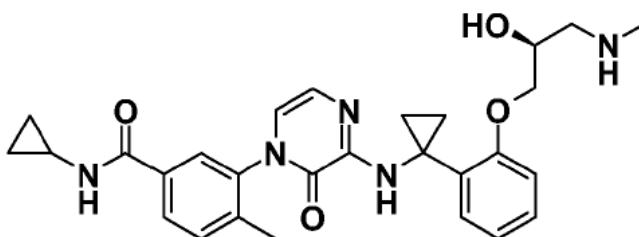


El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de *N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2S)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil)oxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 302a). MS: APCI (+ ve) 518 (M + H)⁺.

- 5 ¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.08 (td, 3H), 0.78 - 0.72 (m, 2H), 0.59 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 304

- 10 *N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil)oxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

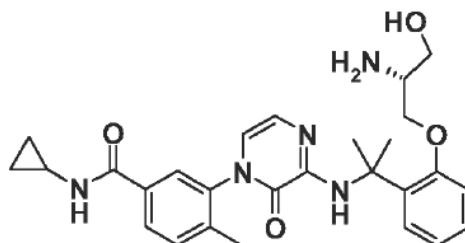


- 15 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de *N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-((2S)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil)oxi]fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 302a). MS: APCI (+ ve) 504 (M + H)⁺.

¹H RMN δ (C_{D3}OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 305

- 20 3-[3-({1-[2-((2R)-2-Amino-3-hidroxi-propil)oxi]fenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida



a) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-({1-metil-1-(2-((4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi]fenil)etil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

- 25 Una solución de *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxi-fenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134, 0.5 g) en acetonitrilo (10 ml) se trató con carbonato de potasio (0.495 g) y (S)-(2-oxooxazolidin-4-il)

metil 4-metilbencenosulfonato (0.324 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.6 g).

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

- 5 b) 3-[3-[[1-(2-[[2*R*]-2-Amino-3-hidroxiopropil]oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida

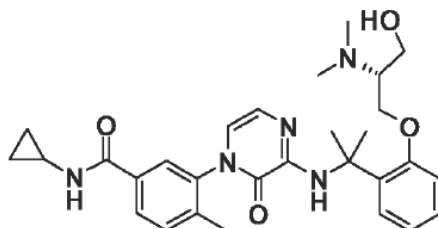
10 Una solución de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-(2-[[4*S*]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi)fenil]etil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Ejemplo 305a) (0.6 g) en agua (10 mL) y MeOH (10 mL) se trató con hidróxido de potasio (0.130 g) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoníaco acuoso al 0.2% (v/v)) dio el compuesto del título como un sólido (0.105 g).

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.49 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.63 - 0.51 (m, 2H).

Ejemplo 306

- 20 *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-[[2*R*]-2-(dimetilamino)-3-hidroxiopropil]oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida



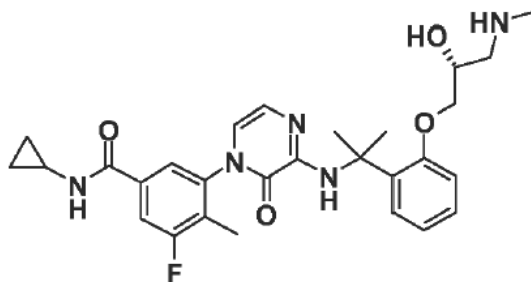
25 Una solución de 3-[3-[[1-(2-[[2*R*]-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 305, 0,25 g) en dicloroetano (10 ml) se trató con formaldehído acuoso al 37% (0.021 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (0.323 g). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (125 ml), y se extrajo con DCM (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoníaco acuoso al 0,2% (v/v)) dio el compuesto del título como un sólido (0.069 g).

MS: APCI(+ve) 520 (M+H)⁺.

30 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H).

Ejemplo 307

- 35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[[2*R*]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida



a) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2*R*)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

5 Preparado a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metilbenzamida (Ejemplo 252j) y (*R*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenenosulfonato, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 299a.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺.

b) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-[[2*R*]-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida

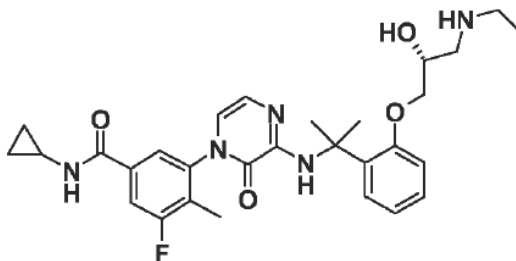
10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 299b a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2*R*)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Ejemplo 307a).

MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺.

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.59 - 2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.64 (m, 4H).

Ejemplo 308

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-[[2*R*]-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida



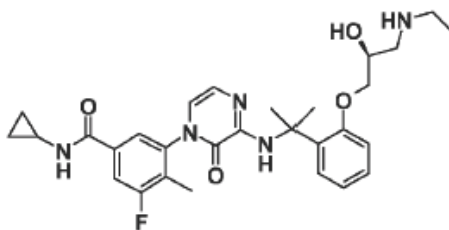
20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 300 a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2*R*)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Ejemplo 307a).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺.

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (m, 4H)

Ejemplo 309

N-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-[[2*S*]-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida



a) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2S)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

5 El compuesto del subtítulo se preparó usando un método similar al Ejemplo 299a a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida (Ejemplo 252j) y (S) oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenzenosulfonato.

MS: APCI(+ve) 493 (M+H)⁺.

b) *N*-Ciclopropil-3-[3-[[1-(2-((2S)-3-(etilamino)-2-hidroxiopropil)oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

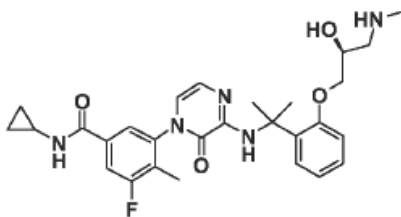
10 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 300 a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2S)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Ejemplo 309a).

MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.68 (q, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.97 - 0.92 (m, 3H), 0.70 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

Ejemplo 310

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-((2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil)oxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



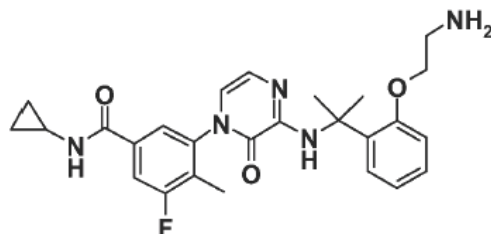
20 El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 300 a partir de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-((1-metil-1-[2-(2S)-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil]etil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Ejemplo 309a).

MS: APCI(+ve) 524 (M+H)⁺.

25 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.70 - 6.66 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.70 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).

Ejemplo 311

3-[3-((1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]-1-metiletil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



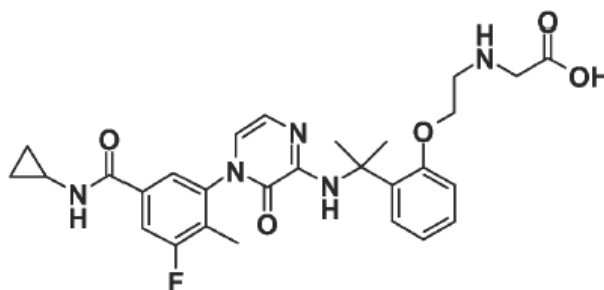
El compuesto del título se preparó usando un método similar al descrito para el Ejemplo 259e a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 252k).

MS: APCI(+ve) 480.2 (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.61 - 8.44 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.62 - 0.50 (m, 2H).

Ejemplo 312

- 10 N-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoyl)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino]-1-metiletil]fenoxi}etil)glicina



- 15 Una solución de 3-(3-(2-(2-(2-Aminoetoxi)fenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 311, 0.17 g) disuelta en THF (10 ml) se trató con trietilamina (0.049 ml) y bromoacetato de metilo (0.034 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH acuoso 2M (2 ml) y metanol (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (50 ml).

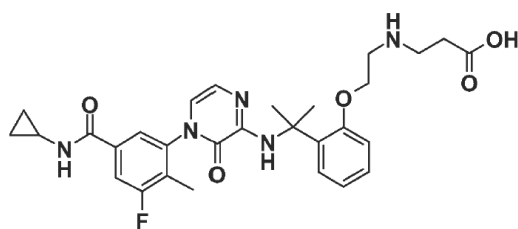
La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini usando un gradiente de 95-5% de amoníaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente) dio el compuesto del título (0.03 g).

- 20 MS: APCI(+ve) 538 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.61 - 8.50 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 0.71 - 0.57 (m, 4H)

Ejemplo 313

- 25 N-(2-{2-[1-({4-[5-(Ciclopropilcarbamoyl)-3-fluoro-2-metilfenil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)amino]-1-metiletil]fenoxi}etil)-beta-alanina



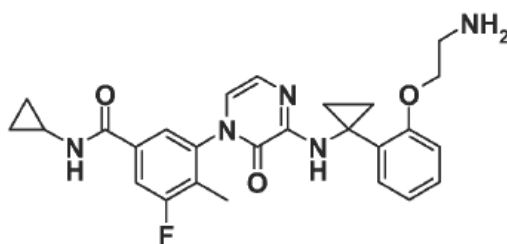
del compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-(2-(2-(2-Aminoetoxi)fenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1 (2H-il)-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 311) y bromopropanoato de metilo usando un método similar al descrito para el Ejemplo 312.

5 MS: APCI(+ve) 552.4 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.73 - 8.59 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 3H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.18 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.48 (m, 2H)

Ejemplo 314

10 3-[3-({1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H-il)-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



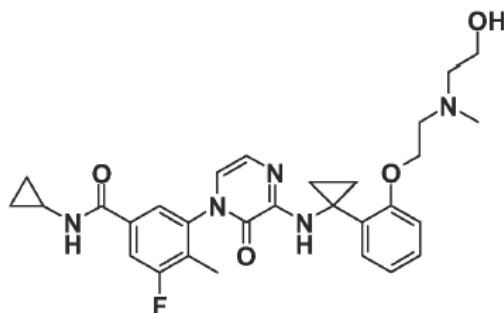
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d) usando un método similar al Ejemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 478.2 (M+H)⁺.

15 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.45 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.60 (1 H, s), 7.53 - 7.45 (2H, m), 7.19 (1 H, t), 6.98 - 6.80 (4H, m), 6.76 - 6.72 (1 H, m), 3.97 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89 - 2.75 (1 H, m), 1.96 (3H, s), 1.27 - 0.98 (4H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)

Ejemplo 315

20 N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-(2-{2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etoxi}fenil)ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H-il)-4-metilbenzamida



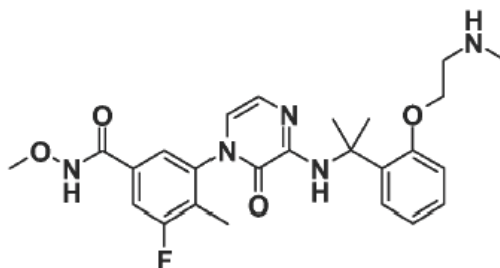
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d) usando un método similar al Ejemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 536.2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.45 (1 H, d), 7.72 (1 H, d), 7.60 (1 H, s), 7.48 (1 H, d), 7.28 (1 H, s), 7.19 (1 H, t), 6.96 (1 H, d), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.74 (1 H, d), 4.35 - 4.26 (1 H, m), 4.08 (2H, t), 3.55 - 3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.21 - 1.02 (4H, m), 0.74 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m)

5 Ejemplo 316

3-Fluoro-*N*-metoxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]}benzamida



a) 3-fluoro-5-[3-[(1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo

10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de metil éster del ácido 3-[5-Bromo-3-[[1-metil-1-[2-(fenilmetoxi)fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-piraziniil]-5-fluoro-4-metil-benzoico (Ejemplo 252h) usando el método del Ejemplo 252j.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 2H), 6.80 - 6.66 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)

b) 3-[3-[(1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-fluoro-5-[3-[(1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 316a) usando el método del Ejemplo 252k.

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

c) ácido 3-[3-[(1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico

20 Se agregó Monohidrato de hidróxido de litio (0.177 g) en agua (5.00 ml) a 3-[3-[(1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 316b, 1.17 g) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la solución se acidificó con HCl 2M. Este se extrajo en acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proveer el compuesto del subtítulo como un sólido (1 g).

MS: APCI(+ve) 460 (M+H)⁺.

25 d) 3-[3-[(1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-*N*-metoxi-4-metilbenzamida

30 Al ácido 3-[3-[(1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoico (316c ejemplo, 0.13 g) en DMF (3 ml) se agregó *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) (0.182 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.148 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos, luego se agregó clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (0.047 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (0.13 g).

MS: APCI(+ve) 489 (M+H)⁺.

e) 3-Fluoro-*N*-metoxi-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]}benzamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-[(1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-*N*-metoxi-4-metilbenzamida (Ejemplo 316d) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 167F pero utilizando dioxano como disolvente y un tiempo de reacción de 5 minutos.

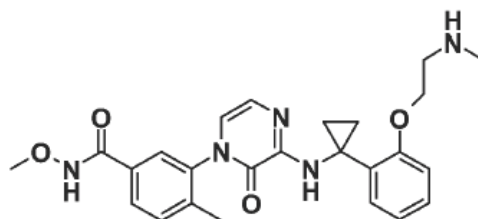
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-N-metoxi-4-metilbenzamida (Ejemplo 316d) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 167f pero utilizando dioxano como solvente y un tiempo de reacción de 5 minutos.

MS: APCI(+ve) 484.2 (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.60 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 - 6.91 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 6H).

Ejemplo 317

N-Metoxi-4-metil-3-[3-({1-[2-(2-(metilamino)etoxi]fenil)ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



- 10 a) 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo

Una solución de 3-(3-(1-(2-hidroxifenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 167c) 0.45 g disuelto en acetonitrilo (8 ml) se trató con carbonato de potasio (1.589 g) y 1-bromo-2-cloroetano (0.953 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 83 °C durante 10 horas.

- 15 La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como una espuma (0.520 g).

MS: APCI(+ve) 454 (M+H)⁺.

- b) ácido 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 317a) usando un método similar al descrito en el Ejemplo 316c.

- 20 MS: APCI(+ve) 440 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, 4H).

- c) 3-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida

- 25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico (Ejemplo 317 b) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 316d.

MS: APCI(+ve) 469 (M+H)⁺.

- d) *N*-Metoxi-4-metil-3-[3-({1-[2-(2-(metilamino)etoxi]fenil)ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

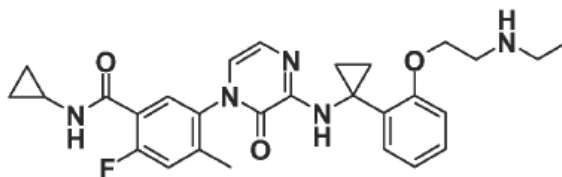
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico (Ejemplo 317c) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 316e.

- 30 MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.76 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (d, 2H), 1.07 (s, 2H).

Ejemplo 318

N-Ciclopropil-5-[3-({1-[2-(2-(etilamino)etoxi]fenil)ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzamida



a) 5-Bromo-4-fluoro-2-metilnilina

Una mezcla de polvo de hierro (4,30 g) y cloruro de amonio (1.143 g) en agua (23 ml) se calentó bajo reflujo a 100 °C durante 30 minutos. A esta mezcla caliente se agregó 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoceno (5.00 g) lentamente y luego la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (3.59 g) como un sólido.

¹H RMN δ (CDCl₃) 6.86 - 6.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)

b) 2-(5-Bromo-4-fluoro-2-metilfenilamino)acetonitrilo

Se agregó base de Hunig (6,15 ml) a 5-bromo-4-fluoro-2-metilnilina (Ejemplo 318a, 3,59 g) en THF (50 ml) a temperatura ambiente, seguido por bromoacetonitrilo (2.451 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se agregaron HCl 2 N y DCM. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (6.61 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 6.92 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

c) [(5-Bromo-4-fluoro-2-metilfenil)amino]acetonitrilo

A una solución de 2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenilamino)acetonitrilo (Ejemplo 318b, 4,00 g) disuelto en acetato de etilo (12 ml) se agregó base de Hunig (14.37 ml), metanol (4 ml) y PdCl₂(dppf) (0.351 g). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche bajo una atmósfera de monóxido de carbono (5 bar). La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta sequedad y el residuo se pasó a través de una almohadilla de sílica, eluyendo con 1:1 acetato de etilo:iso-hexano. El filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (4.71 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

d) 5-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1 (2H)-il)-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

A una solución agitada de bromuro de oxalilo (5.97 ml) en DCM (88 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de [(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)amino]acetonitrilo (Ejemplo 318c, 4,71 g) en DCM (88 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de la adición de DMF (0.328 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó agua (100 ml) durante 15 minutos (precaución), luego la capa orgánica (+ 2 extractos adicionales en DCM) se separó, se secó (MgSO₄) y luego se vertió sobre una almohadilla de sílica y se eluyó con DCM. Los solventes se eliminaron *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (4.96 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

e) 5-[3-{{1-[2-(benciloxi)fenil]ciclopropil}amino}-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

Una solución de 1-(2-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (1.026 g) en dioxano (10 ml) se trató con 5-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 318d, 1,500 g) y base de Hunig (0.936 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con HCl 2 M y se extrajo con dietil éter. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proveer el compuesto del subtítulo (2.310 g) como una espuma.

MS: APCI(+ve) 580, 582 (M+H)⁺

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.87 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30 - 1.05 (m, 4H).

f) 2-fluoro-5-[3-{{1-(2-hidroxifenil)ciclopropil}amino}-2-oxopirazin-1 (2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo

5 A 5-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]ciclopropil}amino)-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 318e, 2.310 g) en etanol (30 ml) se agregó formiato de amonio (3.53 g) y Pd/C (0.042 g). La reacción se calentó a 75 °C durante 3 horas. Se agregó base de Hunig (3 ml), y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se agregaron catalizador adicional, formiato de amonio y base de Hunig, y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró caliente, a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con 500 ml de etanol, seguido por 500 ml de DCM, seguido por 500 ml de metanol al 10%/DCM. Los filtrados DCM y MeOH/DCM se combinaron, se evaporaron, y el residuo resultante se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (1.063 g).

MS: APCI(+ve) 410 (M+H)⁺.

10 ¹H RMN δ (CDCl₃) 11.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (td, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 4H)

g) *N*-Ciclopropil-2-fluoro-5-[3-({1-(2-hidroxifenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

15 Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (5.19 ml de una solución 2.0 M en THF) durante 20 minutos a una solución de ciclopropilamina (1.830 ml) y 2-fluoro-5-[3-({1-(2-hidroxifenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 318f, 1.063 g) en THF (20 ml) agitando a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregaron con precaución agua y HCl 2 M y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (1.189 g).

20 MS: APCI(+ve) 435 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CDCl₃) 11.35 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.43 - 6.41 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 3H), 1.41 - 1.23 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H).

h) 5-[3-({1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida

25 A una solución de *N*-Ciclopropil-2-fluoro-5-[3-({1-(2-hidroxifenil)ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 318g, 1.189 g) en acetonitrilo (30 ml) se agregó carbonato de potasio (3.78 g) seguido por 1-bromo-2-cloroetano (4.54 ml). La reacción se calentó a 95 °C durante 32 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, y la torta se lavó con acetonitrilo adicional. El filtrado se recogió y los solventes se eliminaron *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (1.368 g).

30 MS: APCI(+ve) 497/498 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.80 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 2H), 0.56 - 0.50 (m, 2H).

i) *N*-Ciclopropil-5-[3-({1-[2-(2-etilamino)etoxi]fenil}ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-2-fluoro-4-metilbenzamida

35 Una solución de etilamina (2.012 ml de 2M en THF) y 5-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 318 h, 100 mg) en dioxano (3 ml) se calentó durante 24 horas a 100 °C en un tubo sellado. Se agregó etilamina adicional (2.012 ml de una solución 2 M en THF) y la reacción se calentó durante 24 horas adicionales. La purificación por HPLC preparativa (eluyendo la columna XBridge con un gradiente de acetonitrilo en amoníaco acuoso al 0.2% (v/v)) dio el compuesto del título como un sólido (10 mg).

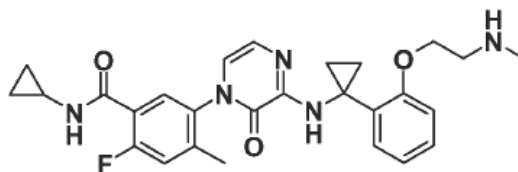
40

MS: APCI(+ve) 506.2 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 4H), 1.08 - 0.94 (m, 4H), 0.91 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H).

45 Ejemplo 319

N-Ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-[3-({1-[2-(2-(metilamino)etoxi]fenil}ciclopropil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il)]benzamida



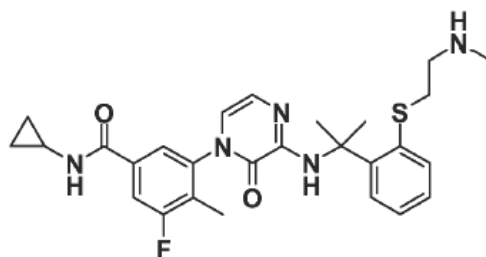
A una solución de 5-[3-((1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil)amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-2-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 318h, 100 mg) y metilamina, 40% en solución en peso en agua (0.1 ml) en dioxano (1 ml) se agregó yoduro de potasio (33.4 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se calentó a 50 °C durante 48 horas. La purificación por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.2% (v/v), seguido por la columna XBridge eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.2% (v/v)) dio el compuesto del título como un sólido (17 mg).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.24 - 1.00 (m, 4H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.55 - 0.48 (m, 2H).

MS: APCI(+ve) 492.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-(2-[[2-(metilamino)etil]sulfanil]fenil)etil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) 2-(Benciloxi)etanotiol

Se agregó carbonato de potasio (11.20 g) a etanoato de S-2-(benciloxi) etilo (8.52 g) en metanol (170 ml) /agua (85 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio acuoso y se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (6.64 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.33 - 7.24 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.59 (t, 1H)

b) 2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]benzonitrilo

Una solución de 2-nitrobenzonitrilo (5.85 g) en DMF (20 ml) se trató con 2-(benciloxi)etanotiol (Ejemplo 320a, 6.64 g) y se agregó una solución de hidróxido de potasio (3.76 g) en agua (5 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con dietil éter al 50% en iso-hexano) para proveer el compuesto del subtítulo como un sólido (7.08 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 6H), 4.54 - 4.53 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.24 (t, 2H)

c) 2-(2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]fenil)propan-2-amina

Una suspensión de cloruro de cerio (III) (9.15 g) disuelto en THF (40 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. La suspensión resultante se enfrió y se agregó 2-[[2-(benciloxi)etil]sulfanil]benzonitrilo (Ejemplo 320b, 5 g). La mezcla se enfrió a -10 °C antes de la adición de metil litio (solución 1.5 M como complejo con bromuro de litio, 30.9 ml). La mezcla se mantuvo a -10 °C durante 30 minutos antes de detenerla con amoniaco 880 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego el sólido se filtró y se desechó. El filtrado se diluyó

con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proveer el producto crudo. El producto crudo se diluyó con HCl acuoso 2M, se extrajo con dietil éter (descartado). La capa acuosa se basificó con amoníaco 880, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proveer el compuesto del subtítulo como un aceite (3.20 g).

5 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.63 (s, 6H)

d) 3-[3-[[1-(2-[[2-(benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

10 El compuesto del subtítulo se preparó utilizando un método similar al Ejemplo 252h a partir de 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 252g) y 2-(2-[[2-(benciloxi)etil]sulfanil]fenil)propan-2-amina (Ejemplo 320c).

MS: APCI(-ve) 639 (M-H)-.

e) 3-[3-[[1-(2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil- 5-fluoro-4-metilbenzamida

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[3-[[1-(2-[[2-(benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil] amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 320d) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252i. El producto crudo se trituró en dietil éter y el sólido se filtró para dar el producto del subtítulo (2.22 g) El filtrado se concentró *in vacuo* y luego se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 100% de dietil éter a 100% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo* para producir compuesto del subtítulo adicional (1.7 g) como un sólido.

20 MS: APCI(+ve) 665 (M+H)⁺.

f) 3-[3-[[1-(2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

25 A 3-[3-[[1-(2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil- 5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 320e, 1,7 g) en etanol (35 ml) se agregó formiato de amonio (2,255 g) y Pd/C (0.544 g) y la solución resultante se calentó a 75 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó pasta tipo 490 Pd/C al 10% (0.272 g) suspendida en etanol (5 ml) y la reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celita y luego el filtrado se concentró *in vacuo* y después se extrajo en DCM. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (1,290 g).

30 MS: APCI(+ve) 587 (M+H)⁺.

g) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[[1-(2-[[2-(hidroxietil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

35 3-[3-[[1-(2-[[2-(Benciloxi)etil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 320f, 1.2 g) se agitó en DCM (120 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó tribromuro de boro (0.387 ml de una solución 1 M en DCM) gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se agregó una solución de 4 eq adicionales de tribromuro de boro después de 1 hora y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para proveer el producto crudo. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 100% de dietil éter al 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.6 g).

40 MS: APCI(+ve) 497 (M+H)⁺.

h) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-metil-1-(2- [[(2-(metilamino)etil]sulfanil]fenil)etil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]]benzamida

45 Se agitó N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[[1-(2-[[2-(hidroxietil]sulfanil]fenil)-1-metiletil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 320g, 0,15 g) en DCM (20 ml) y se enfrió a -40 °C antes de agregarse trietilamina (0.046 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.024 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agregaron metilamina (40% en agua) y etanol (5 ml). La reacción se agitó entonces durante 18 horas a 100 °C. La reacción se concentró *in vacuo*, luego se purificó sobre resina SCX eluyendo con metanol (desechado) y lavando con 20% de amoníaco en metanol. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini, eluyente: gradiente 95-5% de amoníaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proveer el compuesto del título como un sólido (3 mg).

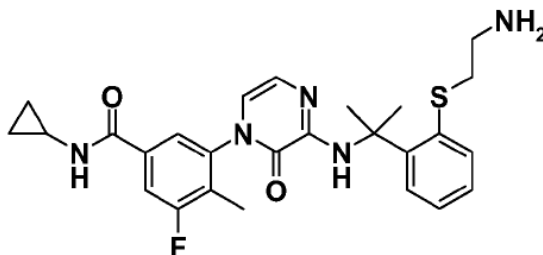
50

^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.63 (d, 4H)

MS: APCI(+ve) 510 (M+H) $^+$.

Ejemplo 321

- 5 3-{3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



- a) 3-{3-[(1-{2-[(2-cloroetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 10 Una solución de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-{3-[(1-{2-[(2-hidroxi)etil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 320g, 0,15 g) disuelto en acetonitrilo (2 ml) se trató con trietilamina (0.048 ml) y clorhidrato de trietilamina (4.16 mg) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C antes de añadir cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0.055 g) durante 5 minutos. A continuación se agregó cloruro de litio (0.064 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (0.14 g).

MS: APCI(+ve) 516 (M+H) $^+$.

- b) 3-{3-[(1-{2-[(2-Aminoetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

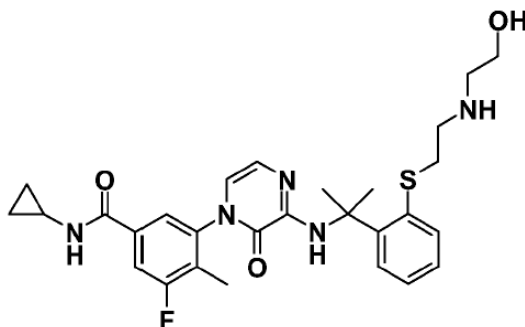
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-{3-[(1-{2-[(2-cloroetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 320a) utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 252l.

MS: APCI(+ve) 496 (M+H) $^+$.

- 25 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.54 (s, 1H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)

Ejemplo 322

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[(2-hidroxi)etil]amino)etil]sulfanil]fenil]-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida



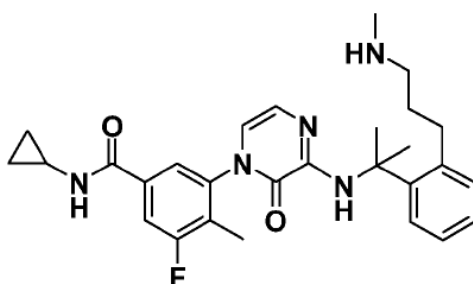
El compuesto del título se preparó a partir de etanolamina y 3-{3-[(1-{2-[(2-cloroetil)sulfanil]fenil}-1-metiletil) amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il}-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 321 a) usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2521. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna X-Bridge eluyendo con gradiente de 95-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo) para dar el compuesto del título como un sólido.

5 MS: APCI(+ve) 540 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 4.42 (t, 1H), 3.39 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.85 (dq, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.55 (d, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)

Ejemplo 323

10 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[(1-metil-1-{2-[3-(metilamino)propil]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) ácido (Z)-3-(2-Cianofenil)acrílico

15 Una solución de 1-2-ol-nitrosoaftaleno (5 g) disuelto en THF (30 ml) se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (6.61 g) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se trató con una solución de hidróxido de sodio (4.04 g) en agua (30 ml) gota a gota durante 30 minutos para mantener la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con dietil éter (200 ml) (descartado). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M, se extrajo con acetato de etilo (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con dietil éter al 50% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (4.75 g).

20

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 12.87 (s, 1H), 7.90 - 7.47 (m, 4H), 7.19 (d, J = 79.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 79.0 Hz, 1H).

b) ácido 3-(2-Cianofenil)propanoico

25 Una suspensión de ácido (Z)-3-(2-cianofenil)acrílico (Ejemplo 323a, 4,75 g) en etanol (50 ml) se agregó a paladio al 5% (0.292 g) en etanol (50 ml) y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 2.0 bar durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (4.36 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.78 (d, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

c) 2-(3-hidroxi)propil)benzonitrilo

30 Una solución de ácido 3-(2-cianofenil)propanoico (Ejemplo 323b, 4,36 g) en DCM (40 ml) se trató con cloruro de oxalilo (3.26 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno. El sólido se disolvió en THF (30 ml) y se agregó borohidruro de sodio (1.883 g). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se agregó borohidruro de sodio adicional (1.883 g) y se agitó durante 4 horas. La reacción requirió 3 días adicionales y borohidruro de sodio adicional (18.83 g). La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (3.83 g).

35

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 7.78 (d, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)

d) 2-(3-(Benciloxi)propil)benzonitrilo

40 Una solución de 2-(3-hidroxi)propil)benzonitrilo (Ejemplo 323c, 3,83 g) en DMF (40 ml) bajo nitrógeno se trató con hidruro de sodio al 60% (1.140 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar bromuro de

bencilo (2.83 ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con dietil éter al 30% en isohexano). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (2.3 g).

- 5 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)

e) 2-{2-[3-(Benciloxi)propil]fenil}propan-2-amina

- 10 Una suspensión de cloruro de cerio (III) (4.51 g) disuelto en THF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. La suspensión resultante se enfrió y se agregó 2-(3-(benciloxi)propil)benzonitrilo (Ejemplo 323d, 2,3 g). La mezcla se enfrió a -10 °C antes de la adición de metil litio 1.5 M como complejo con bromuro de litio (15.25 ml). La mezcla se mantuvo a -10 °C durante 30 minutos antes de detener con amoníaco 880 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtrar los sólidos (descartado). El filtrado se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (2.05 g).

- 15 ¹H RMN δ (CDCl₃) 7.48 (d, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 6H).

f) 3-{3-[(1-{2-[3-(benciloxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

- 20 El compuesto del subtítulo se preparó usando un método similar al Ejemplo 252H a partir de 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato metilo (Ejemplo 252g) y 2-(2-(3-(benciloxi)propil)fenil)propan-2-amina (Ejemplo 323e).

MS: APCI(+ve) 622 (M+H)⁺.

g) 3-{3-[(1-{2-[3-(Benciloxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 25 El compuesto del subtítulo se preparó usando un método similar al del Ejemplo 252i a partir de 3-{3-[(1-{2-[3-(benciloxi) propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 323F).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.15 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 8H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.64 - 0.51 (m, 2H)

- 30 h) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[3-(hidroxipropil)fenil]-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

El compuesto del subtítulo se preparó usando un método similar al Ejemplo 252j a partir de 3-{3-[(1-{2-[3-(benciloxi)propil]fenil}-1-metiletil)amino]-5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 323g).

MS: APCI(+ve) 479 (M+H)⁺.

- 35 i) 3-[3-[(1-{2-[3-(Bromopropil)fenil]-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

- 40 Una solución de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[(1-{2-[3-(hidroxipropil)fenil]-1-metiletil)amino]-2-oxopirazin- 1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 323h) (0.4 g) disuelto en THF (10 ml) se trató con tetrabromuro de carbono (0.277 g) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C antes de la adición de trifenilfosfina (0.219 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó (cromatografía de SiO₂ eluyendo con DCM al 50% en acetato de etilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.135 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (d, 6H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H)

- 45 j) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[(1-metil-1-{2-[3-(metilamino)propil]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

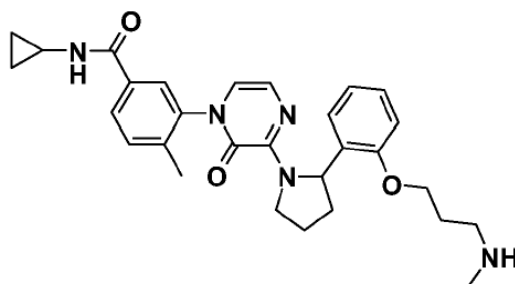
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[3-({1-[2-(3-bromopropil)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 323g) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 259e.

MS: APCI(+ve) 492.4 (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.65 - 8.55 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.67 - 0.55 (m, 2H).

Ejemplo 324

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-[2-(3-(metilamino)propoxi]fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



10

a) *N*-Ciclopropil-3-[3-(2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

- 15 A *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 97, 0,993 g) en DCM (10 ml) se agregó tribromuro de boro (4.47 ml de una solución 1 M en DCM) a 0 °C y la reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó tribromuro de boro adicional (4.47 ml de una solución 1 M en DCM) y la reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó hielo seguido de agua y la capa acuosa se extrajo con DCM luego EtOAc. La capa acuosa se neutralizó a pH 7 y se extrajo con DCM y luego EtOAc y todas las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.786 g).

MS: APCI(+ve) 432 (M+H)⁺.

b) 3-[3-(2-[2-(3-Cloropropoxi)fenil]pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida

- 20 Una solución de *N*-Ciclopropil-3-[3-(2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 324a, 0,2 g) en acetonitrilo (5 ml) se trató con carbonato de potasio (0.642 g) y 1-bromo-3-cloropropano (0.459 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 83 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (0.23 g).

25 MS: APCI(+ve) 507 (M+H)⁺.

c) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-[2-(3-(metilamino)propoxi]fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

- 30 3-[3-(2-[2-(3-Cloropropoxi)fenil]pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 324b, 0.23 g) y metilamina (1 ml) se calentaron en un microondas CEM en dioxano a 110 °C durante 15 minutos. La solución resultante se concentró *in vacuo* y la purificación por HPLC preparativa (columna X-bridge usando un gradiente de 95-5% de amoníaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo) dio el compuesto del título como un sólido (0.028 g).

MS: APCI(+ve) 502 (M+H)⁺.

- 35 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 4H), 6.57 - 6.57 (m, 1H), 5.97 - 5.94 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 5H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)

Ejemplo 325 y Ejemplo 326

(*R*)-*N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(2-(3-(metilamino)propoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida y (*S*)-*N*-Ciclopropil-4-metil-3-(3-(2-(2-(3-(metilamino)propoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-2-oxopirazin-1(2H)-il)benzamida

La mezcla racémica del Ejemplo 324 se purificó por HPLC quiral (columna Chirobiotic V, eluyendo con trietilamina 80:20 al 0.1% en MeOH: ácido acético al 0.1% en metanol) para dar los dos enantiómeros individuales sin asignar.

Isómero 1:

MS: APCI(+ve) 502.2 (M+H)⁺.

5 Pureza Quiral 95.5% @ 220nM por HPLC

e

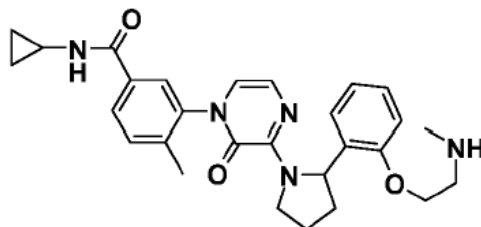
Isómero 2

MS: APCI(+ve) 502.2 (M+H)⁺.

Pureza Quiral 97.1% @ 220nM por HPLC

10 Ejemplo 327

Sal de trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-[2-(metilamino)etoxi]fenil)pirrolidin-1-il]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



15 a) 2-(2-(1-(4-(5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)etil(metil)carbamato de bencilo

Se agregó carbonato de cesio (0.274 g) a una solución *N*-Ciclopropil-3-[3-[2-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 324a, 0.18 g) y 2-cloroetil(metil)carbamato de bencilo (0.096 g) en acetonitrilo (4 ml), y la reacción se calentó a 90 °C durante 72 horas. Se agregaron DCM y agua, y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó *in vacuo*. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 30-50% de EtOAc en DCM) dio el compuesto del subtítulo como un aceite (0.122 g).

20

MS: APCI(+ve) 622 (M+H)⁺.

b) Sal de trifluoroacetato de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-(2-[2-(metilamino)etoxi]fenil)pirrolidin-1-il]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

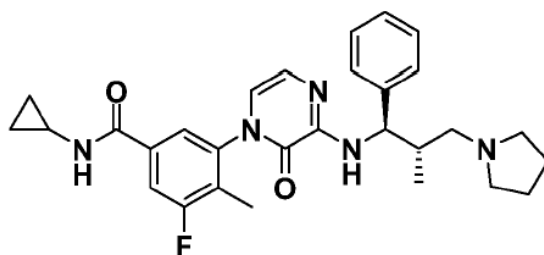
25 Una solución de 2-(2-(1-(4-(5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)etil(metil)carbamato de bencilo (Ejemplo 327a, 0.122 g) en etanol (10 ml) se bombeó a través de un cartucho de Pd/C a 2 ml/minuto bajo hidrógeno máximo a 40 °C en un hidrogenador de cubo H. Los solventes se evaporaron. La purificación por HPLC preparativa (columna Xbridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en TFA acuosa al 0.2% (v/v)) dio el producto del título como un sólido (45 mg).

MS: APCI(+ve) 488 (M+H)⁺.

30 1 H RMN δ (C_{D3}OD) 7.78 (dt, 1H), 7.70 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 4H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 4H), 2.22 - 1.54 (m, 6H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.66 - 0.56 (m, 2H).

Ejemplo 328

35 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



a) (2R,3R)-3-Amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol

5 Se agitó *N*-[(1R,2R)-3-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-metil-1-fenilpropil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 136b, 1,46 g) en metanol (10 ml) y luego se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (10 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 7 horas y luego se concentró *in vacuo*. El producto crudo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y luego se trituró en éter durante 2 días después de lo cual el solvente se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (0.47 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.51 (s, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)

10 b) 3-[5-bromo-3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

15 A 3-(3,5-dibromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 252 g, 0,9 g) en THF (3 ml) se agregó (2R,3R)-3-amino-2-metil-3-fenilpropan-1-ol (Ejemplo 328a, 0,389 g) y base de Hunig (0.374 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dejar el producto crudo que se trituró durante una noche en isohexano/dietil éter 2:1 para dar el compuesto del subtítulo. Purificación del filtrado (elución de cromatografía de SiO₂ con un 50 - 100% de dietil éter en isohexano) para dar más compuesto del subtítulo (total 0.820 g).

MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺.

20 c) 3-[5-bromo-3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-(5-bromo-3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 328b) utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 259b.

25 MS: APCI(+ve) 426 (M+H)⁺.

d) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-fluoro-5-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo (Ejemplo 328c) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 252i.

30 MS: APCI(+ve) 451 (M+H)⁺.

e) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[[(1R,2R)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

35 Se agregó una solución de Dess-Martin (0.911 g) en DCM (8 ml) gota a gota a una solución de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida (Ejemplo 328d, 0.64 g) en DCM (8 ml) a 22 °C. La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 15 minutos adicionales y luego se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.6 g).

MS: APCI(+ve) 449 (M+H)⁺.

40 f) *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[[(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida

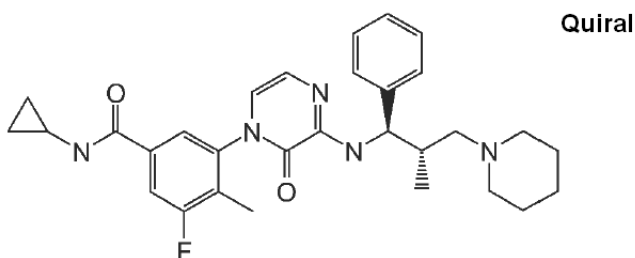
5 Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.284 g) a N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{(1R,2R)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Ejemplo 328e, 0,3 g), pirrolidina (0.221 ml) y Base de Hunig (0.467 ml) en DCM (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 22 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturada antes de extraer con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex usando un gradiente de 75-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proveer el compuesto del título como un sólido (0.046 g).

MS: APCI(+ve) 504 (M+H)⁺.

10 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.14 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 5.07 - 5.05 (m, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.73 (t, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.69 (t, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 329

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{(1R,2S)-2-metil-1-fenil-3-piperidin-1-ilpropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



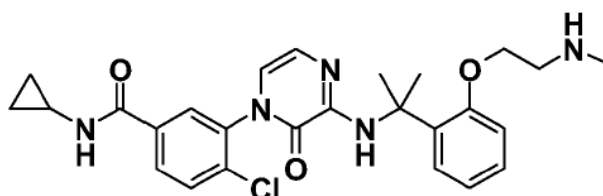
15 El compuesto del título se preparó a partir de N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-{{(1R,2R)-2-metil-3-oxo-1-fenilpropil}amino}-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida (Ejemplo 328e) y piperidina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 328f.

MS: APCI(+ve) 518 (M+H)⁺.

20 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.30 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 6.69 (dd, 2H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.23 - 1.88 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 3H), 0.72 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).

Ejemplo 330

4-Cloro-N-Ciclopropil-3-[3-{{(1-metil-1-{2-[2-(metilamino)etoxi]fenil}etil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]benzamida



25 a) 3-amino-4-clorobenzoato de metilo.

30 Una solución de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (10 g) disuelto en ácido acético (100 ml) se trató con polvo de hierro (10.36 g) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el producto crudo. El residuo se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (200 ml), y se extrajo con diclorometano (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (8.41 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 4.29 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)

b) 4-cloro-3-[[etoxi(oxo)acetil]amino]benzoato de metilo

5 Una suspensión de 3-amino-4-clorobenzoato de metilo (Ejemplo 330a, 8,41 g) disuelto en acetato de etilo (80 ml) se trató con trietilamina (9.47 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C antes de agregar cloruro de etil oxalilo (5.57 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M seguido por una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proveer el producto crudo. El sólido se trituró con dietil éter para dar el compuesto del subtítulo (11.20 g).

¹H RMN δ (CDCl₃) 9.53 - 9.42 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H)

10 c) 4-cloro-3-[[[(2,2-dimetoxietil)amino](oxo)acetil]amino]benzoato de metilo

Una solución de 4-cloro-3-[[etoxi(oxo)acetil] amino] benzoato de metilo (Ejemplo 330b, 11,2 g) disuelto en acetato de etilo (80 ml) se trató con amino acetaldehído dimetil acetal (5.08 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido formado se filtró y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (12.64 g).

15 ¹H RMN δ (CDCl₃) 9.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.48 (s, 6H)

d) 4-cloro-3-(2,3-dioxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il)benzoato de metilo

20 Una suspensión de 4-cloro-3-[[[(2,2-dimetoxietil)amino](oxo)acetil]amino]benzoato de metilo (Ejemplo 330c, 8.5 g) en ácido acético (26 ml) se trató con ácido trifluoroacético (8,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se detuvo con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró para dar el compuesto del subtítulo (8.00 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)

e) 3-(3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-clorobenzoato de metilo.

25 Una suspensión de 4-cloro-3-(2,3-dioxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il) benzoato de metilo (Ejemplo 330d, 8 g) en DCM (80 ml) se trató con N,N-dimetilformamida (0.220 ml) y bromuro de oxalilo (2.94 ml) gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se volvió negra y se evaporó para dar el producto crudo. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con dietil éter al 30% en diclorometano) dio el compuesto del subtítulo (6.33 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.83 (s, 1H)

30 f) Metil-3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-clorobenzoato.

35 Una solución de 3-(3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)-4-clorobenzoato de metilo (Ejemplo 330e, 3 g) disuelto en tolueno (15 ml) se trató con N-etildiisopropilamina (2.99 ml) y 2-(2-(benciloxi) fenil)propan-2-amina (Ejemplo 198 D 2,107 g) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 125 °C durante 8 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. La purificación (cromatografía de SiO₂ eluyendo con 50% de dietil éter en isohexano) dio el compuesto del subtítulo (2.230 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.81 (d, 6H)

g) 3-[3-({1-[2-(Benciloxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida

40 Una solución de metil-3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]-4-clorobenzoato (Ejemplo 330F, 2.23 g) disuelto en THF (30 ml) se trató con ciclopropilamina (2.261 ml) y cloruro de isopropilmagnesio 2.0 M (11,06 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso (150 ml), y se extrajo con diclorometano (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (2.40 g).

45 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)

h) N-(sec-butil)-4-cloro-3-[3-({1-[2-(hidroxifenil)-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2H)-il]}]benzamida

5 Una solución de 3-[3-({1-[2-(benciloxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida (Ejemplo 330g, 2.23 g) disuelto en DCM (30 ml) se trató con tribromuro de boro (8.43 ml de una solución 1 M en DCM) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con diclorometano (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró con dietil éter (50 ml) para dar el compuesto del subtítulo (1.760 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 9.59 - 9.50 (m, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 0.77 - 0.67 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H)

10 i) 4-Cloro-3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropilbenzamida

15 Una solución de *N*-(sec-butil)-4-cloro-3-[3-({1-(2-hidroxifenil)-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida (Ejemplo 330H, 1 g) disuelto en acetonitrilo (10 ml) se trató con carbonato de potasio (3.15 g) y 1-bromo-2-cloroetano (1.896 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 75 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proveer el producto crudo. El producto crudo se trituró con éter al 50% en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (1.100 g).

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 6H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)

20 j) 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-({1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

25 Una solución de 4-cloro-3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropilbenzamida (Ejemplo 330i, 0,22 g) disuelta en acetonitrilo (3 ml) se trató con metilamina acuosa al 40% (0.380 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna Phenominex Gemini usando un gradiente de 95-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para proveer el compuesto del título (0.087 g).

MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺.

30 ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.62 - 8.52 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.71 (s, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 2H)

Los siguientes Ejemplos 331 a 334 (Tabla 15) se prepararon usando un método similar al descrito para el Ejemplo 330 usando 4-cloro-3-[3-({1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-ciclopropilbenzamida (Ejemplo 330i) y una amina adecuada.

Ejemplo 331

35 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

Ejemplo 332

4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-(2-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino)etoxi]fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]benzamida

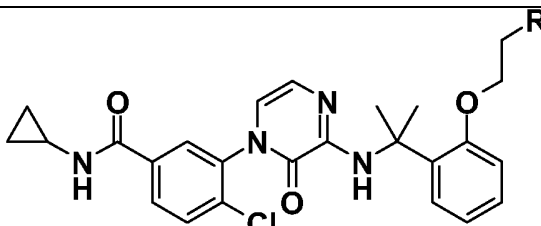
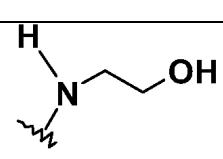
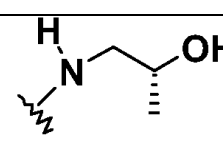
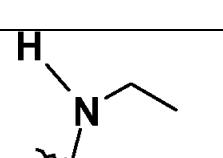
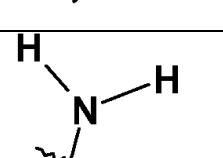
Ejemplo 333

40 4-Cloro-*N*-Ciclopropil-3-[3-({1-[2-[2-(etilamino)etoxi]fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopyrazin1(2*H*)-il]benzamida

Ejemplo 334

3-[3-({1-[2-(2-Aminoetoxi)fenil]-1-metiletil}amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida

Tabla 15

			
Ejemplo	R	MS m/z	[M+H] ⁺ ¹ H RMN δ (DMSO-d ₆)
331		526	8.66 -8.56 (m, 1H), 8.07 -7.96 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 -6.89 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.08 -3.95 (m, 2H), 3.52 -3.38 (m, 2H), 3.01 -2.88 (m, 3H), 2.73 -2.60 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.82-0.69 (m, 2H), 0.68 -0.55 (m, 2H)
332		540	8.65 -8.56 (m, 1H), 8.06 -7.97 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05 -6.88 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 4.45 -4.36 (m, 1H), 4.10 -3.93 (m, 2H), 3.74 -3.57 (m, 1H), 3.01 -2.85 (m, 3H), 2.52 -2.45 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.78 -0.71 (m, 2H), 0.65 -0.59 (m, 2H)
333		510	8.68 -8.57 (m, 1H), 8.07 -7.96 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07 -6.91 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.10 -3.93 (m, 2H), 3.01 -2.84 (m, 3H), 2.67 -2.56 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 0.95 (t, 3H), 0.81 -0.70 (m, 2H), 0.66 -0.56 (m, 2H)
334		482	8.58 (d, 1H), 7.99 -7.92 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99 -6.85 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 3.95 -3.79 (m, 2H), 2.95 -2.79 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 0.77 -0.65 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)

Datos de forma física

Descripción de las figuras

- 5 Figura 1: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la base libre del Ejemplo 167
 Figura 2: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma B de la base libre del Ejemplo 167
 Figura 3: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la base libre del Ejemplo 259
 Figura 4: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la base libre del Ejemplo 260
 Figura 5: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la base libre del Ejemplo 163
 10 Figura 6: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma B de la base libre del Ejemplo 163
 Figura 7: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma C de la base libre del Ejemplo 163
 Figura 8: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma D de la base libre del Ejemplo 163
 Figura 9: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la sal sacárida del Ejemplo 163
 Figura 10: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la sal de tosilato del Ejemplo 163

Figura 11: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma B de la sal de tosilato del Ejemplo 163

Figura 12: Patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma A de la sal de clorhidrato del Ejemplo 163

Detalles del instrumento:

Los datos de XRPD se recogieron usando una máquina PANalytical CubiX PRO

5 XRPD - PANalytical CubiX PRO

Los datos fueron recogidos con una máquina PANalytical CubiX PRO en configuración θ - 2θ sobre el rango de barrido de 2° a $40^\circ 2\theta$ con 100 segundos de exposición con incremento de 0.02° . Los rayos X fueron generados por un tubo de enfoque fino largo de cobre operado a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de 1.5418 Å. Los datos se recogieron en los soportes de fondo cero sobre el que se colocaron ~ 2 mg del compuesto. El soporte estaba hecho de un cristal único de silicio, el cual se había cortado a lo largo de un plano sin difracción y luego pulido con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie fueron negados por extinción de Bragg.

Los termogramas de DSC se midieron usando un calorímetro de barrido diferencial TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de las muestras variaron entre 0.5 a 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo bajo un flujo de gas nitrógeno (50 ml/minutos) y la temperatura estudiado de 25 a 300 °C a una rata constante de incremento de temperatura de 10 °C por minuto.

Los perfiles de GVS se midieron utilizando un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. La muestra sólida ca. 1-5 mg se colocó en un recipiente de vidrio y se registró el peso de la muestra durante un método de la etapa del ciclo (Humedad relativa de 40 a 90 hasta 0 a 90 a 0% (RH), en etapas de 10% de RH).

20 **Preparación de la base libre del Ejemplo 167:** Forma cristalina A de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

3-(3-(1-(2-(2-Cloroetoxi)fenil)ciclopropilamino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-*N*-Ciclopropil-4-metilbenzamida (Ejemplo 167e, 5.00 g) disuelto en dioxano (15 ml) se trató con metilamina (15 ml de una solución al 40% en peso en agua). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas en un autoclave. La solución se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó (cromatografía de SiO₂, eluyendo con una mezcla 5:1:94 (v/v) de metanol: trietilamina: diclorometano respectivamente). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron *in vacuo* y se repurificaron por RPHPLC (columna Xterra, gradiente 95-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como fase móvil). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se seca por congelación para dejar un sólido. La trituración con dietil éter seguido por secado *in vacuo* durante la noche proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (3.14 g).

¹H RMN consistente con el descrito anteriormente en el ejemplo 167

MS: APCI(+ve) 474 (M+H)⁺.

Análisis Elemental - Encontrado (calculado): %C:68.0 (68.5); %H:6.7 (6.6); %N:14.2 (14.8).

35 **Análisis de la base libre del Ejemplo 167:** Forma cristalina A de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Una muestra de la forma cristalina A del Ejemplo 167 obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD, DSC y GVS.

La temperatura de fusión de la forma cristalina A del Ejemplo 167 según lo determinado por DSC dio un evento endotérmico único, que se producen en 166 °C ($\pm 2^\circ$ C), con una absorción de agua de 1% ($\pm 0,2\%$) entre RH de 0% - 80 %, como se midió por GVS. Un patrón de difracción de XRPD de la Forma Cristalina A de Ejemplo 167 se presenta en la Figura 1.

Preparación y análisis de la base libre del Ejemplo 167: Forma cristalina B de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Una muestra de la forma cristalina B del Ejemplo 167 se obtuvo suspendiendo la Forma cristalina A del ejemplo 167 en dioxano a temperatura ambiente (~ 25 °C) y se analizó mediante XRPD. Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina B del Ejemplo 167 se presenta en la Figura 2.

Preparación de la base libre del Ejemplo 259: Forma Cristalina A de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida

Se trató 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d, 10 g) en dioxano (25 ml) con metilamina (15 ml de una solución acuosa al 40% en peso). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y los solventes se eliminaron *in vacuo* para dar el producto crudo (-10 g). El producto crudo (~ 8.0 g) se purificó por RPHPLC (columna Waters X-Bridge, gradiente 95-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como fase móvil). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se trituraron con dietil éter durante la noche. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para proveer el compuesto del título (4.14 g).

RMN consistente con lo descrito anteriormente en el ejemplo 259.

MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺.

10 Análisis Elemental – Encontrado (calculado): %C:65.9 (66.0); %H:6.1 (6.2); %N:14.2 (14.3).

Análisis de la base libre del Ejemplo 259: Forma Cristalina A de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-(2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]- benzamida

Una muestra de la forma cristalina del Ejemplo 259 obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD, DSC y GVS.

15 La temperatura de fusión de la forma cristalina A del Ejemplo 259 según lo determinado por DSC dio un evento endotérmico único, que se produce a 163 °C (± 2 °C), con una absorción de agua de 0.4% (± 0,2%) entre RH de 0% - 80 %, medida por GVS. Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina A del Ejemplo 259 se presenta en la Figura 3

20 **Preparación de la base libre del Ejemplo 260:** Forma Cristalina A de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

25 Se calentaron 3-[3-[[1-[2-(2-cloroetoxi)fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-5-fluoro-4-metil-benzamida (Ejemplo 259d, 5 g) y etanolamina (6.1 ml) a 100 °C en dioxano (20 ml) en un tubo sellado durante 16 horas. La purificación de la solución enfriada por HPLC preparativa (columna Xterra, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en amoniaco acuoso al 0.2% (v/v)) dio el producto del título (2.95 g) después de la eliminación del solvente *in vacuo* y la trituración con isohexano/dietil éter (1:1 80 ml).

MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺.

¹H RMN δ (DMSO-d₆) 8.46 (1 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.51 (1 H, d), 7.43 (1 H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92 - 6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51 - 3.43 (2H, m), 3.42 - 3.30 (1 H, m), 2.97 (2H, t), 2.90 - 2.77 (1 H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27 - 1.01 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m).

30 Análisis Elemental – Encontrado (calculado): % C:63.8 (64.5); H:6.3 (6.2); N:13.0 (13.4).

Análisis de la base libre del Ejemplo 260: Forma Cristalina A de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-4-metil-benzamida

Una muestra de la Forma cristalina A del Ejemplo 260 obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD, DSC y GVS.

35 La temperatura de fusión de la forma cristalina A del Ejemplo 260 según lo determinado por DSC dio un evento endotérmico único, que se produce a 206 °C (± 2 °C), con una absorción de agua de 1,2% (± 0.2%) entre RH de 0% - 80 %, medida por GVS. Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina A del Ejemplo 260 se presenta en la Figura 4.

40 **Preparación de la Forma Cristalina A de la base libre del Ejemplo 163:** Forma Cristalina A de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

45 A *N*-Ciclopropil-3-(3-(2-(2-hidroxifenil)propan-2-ilamino)-2-oxopirazin-1 (2H)-il)-4-metilbenzamida (Ejemplo 134, 4.3 g) en acetonitrilo (5 ml) se agregó de carbonato de potasio (2.84 g) seguido por 2-cloroetil(metil) carbamato de bencilo (2.69 g) y la reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se sometió a partición entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dejar 2-(2-(2-(4-(5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)propan-2-il)fenoxi)etil(metil)carbamato de bencilo crudo (3.50 g) como una goma. Se agregaron etanol (150 ml) y P/C (0.611 g de 5%) y la reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ (2 bar) durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celita (lavando la almohadilla con alícuotas de etanol) y los filtrados combinados se evaporó para dejar el producto crudo (2.1 g). La recristalización de acetato de etilo dio el producto del título (1.15 g) como un sólido blanco.

50

MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺.

Análisis de la Forma Cristalina A de la Base Libre del Ejemplo 163: Forma Cristalina A de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

5 Una muestra de la Forma cristalina A del ejemplo 163 cristalina obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medido utilizando Philips X-Pert MPD), DSC y GVS. La forma cristalina se suspendió en n propilacetato, tolueno y metil tertbutil éter, sin ningún cambio en la forma cristalina.

La temperatura de fusión de la forma cristalina A del Ejemplo 163 según lo determinado por DSC dio un evento de endotérmico doble, que se produce a 155 °C (primera ocurrencia) y 236 °C (segunda ocurrencia) (± 2 °C). La determinación GVS dio 5% de incremento en peso (% p/p) a RH de 80% (± 0.2%).

10 Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina A del Ejemplo 163 se presenta en la Figura 5

Preparación de la Forma Cristalina B de la Base libre del Ejemplo 163: Forma Cristalina B de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

15 Se trató 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 198 E, 17,5 g) en dioxano (50 ml) con una solución de metilamina al 40% (50 ml) bajo de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó en un sistema sellado a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, eluyente metanol al 10% en diclorometano y trietilamina al 1%). La evaporación de las fracciones pertinentes hasta sequedad y la trituración del residuo en dietil éter dieron un sólido el cual se filtró y se secó para dar el compuesto del título (12.5 g) como un sólido blanco.

20 MS: APCI(+ve) 476 (M+H)⁺.

Análisis de la Forma cristalina B de la base libre del Ejemplo 163: Forma Cristalina B de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida.

Una muestra de la forma cristalina B del ejemplo de cristal 163 obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medido usando PANalytical CubiX PRO), DSC y GVS.

25 La temperatura de fusión de la forma cristalina B del Ejemplo 163 según se determina por DSC dio un evento endotérmico doble, que se produce en 162 °C y 225 °C (± 2 °C). La determinación de GVS dio 4.3% de incremento en peso (% p/p) a RH de 80% (± 0.2%).

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina B del Ejemplo 163 se presenta en la Figura 6.

30 **Preparación de la Forma cristalina C de la base libre del Ejemplo 163:** Forma cristalina C de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

35 Se trató 3-[3-[[1-[2-(2-Cloroetoxi)fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-N-Ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 198 E, 17.5 g) en dioxano (50 ml) con una solución de metilamina al 40% (50 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se calentó en un sistema sellado a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, eluyente metanol al 10% en diclorometano y trietilamina al 1%). La evaporación de las fracciones pertinentes a sequedad y la trituración del residuo en dietil éter dieron un sólido el cual se filtró. El filtrado se recogió y se evaporó. Este residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters X-Terra usando un gradiente de 95-5% de amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad. La purificación adicional por HPLC preparativa (columna Phenomenex, amoniaco acuoso al 0.2% en acetonitrilo como eluyente) y el secado por congelamiento de las fracciones relevantes dieron un sólido. Este material secado por congelamiento se disolvió fácilmente en acetato de etilo (30 ml) a temperatura ambiente y después de agitar durante 1 hora algún sólido precipitó. La mezcla se calentó entonces a 85 °C durante 1 h para efectuar la disolución y luego se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido se filtró y se secó *in vacuo* a 40 °C para dar el compuesto del título (2.20 g).

45 **Análisis de la forma C de base cristalina del Ejemplo 163:** Forma cristalina C de N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Una muestra de la forma cristalina del ejemplo 163 cristalino obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medido usando PANalytical CubiX PRO), DSC y GVS.

La temperatura de fusión de la forma cristalina C del Ejemplo 163 como se determina por DSC dio un evento endotérmico único, que se producen en 168 °C (± 2 °C). La determinación de GVS dio 0.3% de incremento en peso (% p/p) a RH de 80% ($\pm 0.2\%$).

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina C del ejemplo 163 se presenta en la Figura 7.

5 **Preparación y análisis de la forma cristalina D de base libre del Ejemplo 163:** Forma cristalina D de *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2H)-pirazinil]-benzamida*

La forma cristalina B de *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida* se suspendió en acetato de etilo durante 1 semana. El sólido se filtró y se secó *in vacuo* a 40 °C para dar el compuesto del título.

10 Una muestra de esta forma cristalina D del ejemplo 163 obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medida usando PANalytical CubiX PRO).

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina D del ejemplo 163 se presenta en la Figura 8.

15 **Preparación y análisis de la forma cristalina A de la sal sacárida del Ejemplo 163:** forma cristalina A de la sal sacárida de *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida*

20 Se disolvió *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida* en metanol, se trató con sacarina (1 equiv), se evaporó hasta sequedad y se suspendió en acetonitrilo (0.5 ml) durante 1 semana. La mezcla se centrifugó y el sólido se filtró para dar el compuesto del título. Una muestra de la forma cristalina A de sal sacárida del ejemplo 163 cristalino obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD) y DSC.

La temperatura de fusión de la forma cristalina A de sal sacárida del ejemplo 163 A como se determinó por DSC dio tres eventos endotérmicos, que ocurren a 148 °C, 167 °C y 207 °C (± 2 °C).

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina A de sal sacárida del ejemplo 163 A se presenta en la Figura 9.

25 **Preparación y análisis de la forma cristalina A de sal de tosilato del Ejemplo 163:** forma cristalina A de sal de tosilato de *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1 (2H)-pirazinil]-benzamida*

30 Se disolvió *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida* en metanol, se trató con ácido p-toluenosulfónico (1 equiv), se evaporó hasta sequedad y se suspendió en acetonitrilo (0.5 ml) durante 1 semana. La mezcla se centrifugó y el sólido se filtró para dar el compuesto del título.

Una muestra de la forma cristalina A de sal de tosilato del Ejemplo 163 cristalino obtenido por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD), DSC y GVS.

35 La temperatura de fusión de la forma cristalina A de sal de tosilato del Ejemplo 163 como se determinó por DSC dio un evento endotérmico único, que se produce a 206 °C (± 2 °C). La determinación de GVS dio 0.1% de incremento en peso (% p/p) a RH de 80% ($\pm 0.2\%$).

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina A de sal de tosilato del Ejemplo 163 se presenta en la Figura 10.

40 **Preparación y análisis de la forma cristalina B de sal de tosilato del Ejemplo 163:** forma cristalina B de *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida*

45 Se disolvió *N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida* en metanol, se trató con ácido p-toluenosulfónico (1 equiv), se evaporó hasta sequedad y se suspendió en THF (0.5 ml) durante 1 semana. La mezcla se centrifugó y el sólido se filtró para dar el compuesto del título. Una muestra de la forma cristalina B de sal de tosilato del Ejemplo 163 cristalino obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD) y DSC.

La temperatura de fusión de la forma cristalina B de sal de tosilato del Ejemplo 163 como se determinó por DSC dio tres eventos endotérmicos, que se producen a 88 °C, 166 °C y 177 °C (± 2 °C)

Un patrón de difracción de XRPD de la forma cristalina B de sal de tosilato del Ejemplo 163 se presenta en la Figura 11.

Preparación y análisis de la forma cristalina A de la sal de clorhidrato del Ejemplo 163: forma cristalina A de la sal de clorhidrato de 163N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida

Se disolvió N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2H)-pirazinil]-benzamida en metanol, se trató con HCl 4N en dioxano (exceso), se evaporó hasta sequedad y se suspendió en THF (0.5 ml) durante 1 semana. La mezcla se centrifugó y el sólido se filtró para dar el compuesto del título. Una muestra del polimorfo A de la sal de HCl del ejemplo 163 cristalino obtenida por el procedimiento descrito anteriormente se analizó mediante XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD) y DSC.

La temperatura de fusión del polimorfo A de la sal de HCl del ejemplo 163 como se determinó por DSC dio tres eventos endotérmicos, que se producen a 43 °C, 90 °C y 177 °C (± 2 °C)

Un patrón de difracción de XRPD del polimorfo A de la sal de HCl del ejemplo 163 se presenta en la Figura 12.

Análisis farmacológico

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la p38 quinasa se puede determinar usando el siguiente ensayo biológico:

Ensayo de la enzima P38 alfa

Los ensayos enzimáticos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pozos. Las siguientes soluciones se agregaron a cada pozo; 10 ml de diluciones del compuesto en regulador de ensayo (HEPES 20 mM pH 7.4, que contiene acetato de magnesio 20 mM, Tween-20 al 0.005% (p/v), DTT 10 mM) que contiene DMSO al 1% (v/v) o regulador de ensayo que contiene DMSO solo al 1% (v/v), 70 ml de regulador de ensayo que contiene sustrato 36 nM (biotinilado-ATF2) y 10 ml de una dilución apropiada de p38 α - humana activa recombinante etiquetada con 6His. Dependiendo de lote de p38, una dilución apropiada fue típicamente una solución 5 nM para dar una concentración final de enzima de 0.5 nM. En esta etapa, los pozos de control de fondo también recibieron 50 ml de regulador de detención AlphaScreen (HEPES 10 mM pH 7.4 que contiene EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0.2% (p/v)). La placa se cubrió, preincubaron durante 4 horas a 37 °C y la reacción enzimática se inició por adición de 10 ml de ATP 1 mM. Después de la incubación durante 45 minutos adicionales a 37 °C, la reacción se detuvo por adición de 50 ml del reactivo de detención y 50 ml de la mezcla de reacción detenida se transfirió a una placa blanca opaca de 96 pozos. El reactivo de detección, 25 ml de HEPES 10 mM pH 7,4 que contiene EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0.2% (p/v), anticuerpo anti fosfoATF2 0.3 nM y 25 mg/ml de perlas de aceptores y donantes de proteína A de AlphaScreen, se agregó a todos pozos en un cuarto oscuro, se selló la placa y se dejó en la oscuridad entre 5 y 24 horas antes de que se tomaran las lecturas del AlphaScreen usando un lector Perkin Elmer Envision. Los compuestos de los ejemplos muestran mayor que o igual a 50% de inhibición de p38 y/o p38 β en concentraciones

La siguiente tabla muestra las cifras pIC₅₀ para los compuestos de la presente invención.

Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *
1	7.4	83	7.7	165	9.3	247	9.8
2	6.4	84	8.6	166	7.6	248	10
3	6.1	85	6.4	167	9.7	249	9.9
4	6.1	86	8.1	168	9.9	250	9.7
5	5.9	87	7.7	169	9.9	251	10.1
6	6.5	88	6.4	170	8.9	252	10.1
7	6.2	89	7.6	171	8.8	253	10.2
8	6.4	90	6.4	172	9.6	254	10.2

ES 2 525 716 T3

(continuación)

Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *
9	6.3	91	7.9	173	9	255	10.2
10	7.3	92	7.6	174	8.9	256	10.5
11	7.6	93	6.9	175	9	257	10.3
12	7	94	7.5	176	8.7	258	10.4
13	7.2	95	7.7	177	9	259	10
14	6	96	8.5	178	8.8	260	10.3
15	7.8	97	8.7	179	8.9	261	10.5
16	6.7	98	7.8	180	9.6	262	10.2
17	6.6	99	7.1	181	9.2	263	10.3
18	8.2	100	7.3	182	9	264	10.1
19	6.6	101	7.4	183	9	265	9.7
20	6.1	102	6.3	184	8.7	266	9.4
21	6.7	103	6.1	185	9.1	267	9.5
22	7	104	7.2	186	9	268	10
23	6.9	105	6.2	187	9.8	269	9.9
24	6.3	106	6.2	188	9.2	270	9.9
25	5.5	107	6.1	189	9.2	271	9.9
26	7.8	108	6.3	190	9	272	8.5
27	6.4	109	7.2	191	9.6	273	9
28	6.2	110	6.7	192	9.2	274	8.7
29	7	111	7.1	193	9.3	275	8.6
30	6.9	112	9.4	194	9.1	276	8.8
31	7	113	9.8	195	8.8	277	8.5
32	6.8	114	6.6	196	8.9	278	9.9
33	7.5	115	6.9	197	9	279	10.1
34	6.4	116	6.4	198	9.6	280	10.1
35	6.6	117	6.8	199	9.1	281	10.4
36	6.8	118	7.3	200	9.2	282	10.3
37	6.1	119	6.6	201	9.1	283	9.7
38	8.9	120	6.4	202	9.2	284	9.5
39	7.5	121	6	203	8.9	285	9.6
40	6.7	122	5.6	204	9.8	286	9.3
41	7	123	7	205	9	287	9.3
42	6.4	124	6.9	206	9.3	288	8.4
43	7.1	125	6.2	207	8.9	289	8.9

ES 2 525 716 T3

(continuación)

Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *
44	7.6	126	8.1	208	9.1	290	8.5
45	6.5	127	7.3	209	8.9	291	8.5
46	8	128	8.2	210	9.5	292	8.4
47	7.2	129	7.7	211	9.6	293	9.5
48	7.5	130	8.2	212	9.6	294	10
49	6.9	131	7.6	213	9.9	295	9.5
50	7	132	7.5	214	9.1	296	9.1
51	7.5	133	6.8	215	9.6	297	9.4
52	6.3	134	8.9	216	9.4	298	10.2
53	7.4	135	9.5	217	9.6	299	10
54	6.5	136	8.6	218	9.1	300	10.3
55	6.5	137	8.1	219	9.3	301	10.1
56	6.4	138	8.9	220	8.3	302	10
57	7.1	139	8.7	221	6.7	303	10.1
58	7	140	8.6	222	9	304	10.2
59	7.2	141	8.8	223	8.1	305	9.9
60	7.3	142	8.8	224	8.4	306	10.1
61	6.3	143	8.8	225	8.2	307	10.3
62	7	144	7.9	226	6.6	308	10.4
63	6.3	145	8.2	227	8.5	309	10.2
64	6.8	146	8.9	228	6.8	310	10
65	7	147	9	229	8.6	311	10.1
66	6.5	148	8.1	230	10	312	9.8
67	6.6	149	8.9	231	9.9	313	9.9
68	7.6	150	7.9	232	9.1	314	10.4
69	6.2	151	9.1	233	9.9	315	10
70	6.8	152	8.9	234	10.3	316	10.4
71	6.8	153	9.2	235	9.7	317	10.1
72	7.2	154	9	236	10	318	8.2
73	7.1	155	9.1	237	9.9	319	8.1
74	6.7	156	8.9	238	9.7	320	9.5
75	7.1	157	9	239	9.6	321	9.7

ES 2 525 716 T3

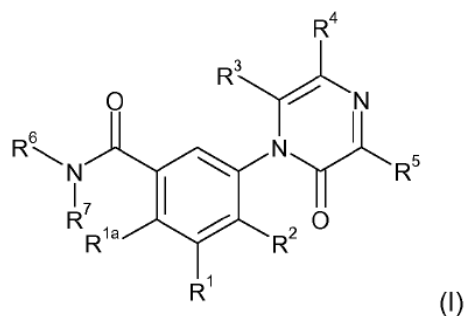
(continuación)

Ejemplo número	pIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	PIC ₅₀ *	Ejemplo número	pIC ₅₀ *
76	6.8	158	9	240	8.8	322	9.8
77	7.5	159	9.6	241	9.5	323	9.5
78	7.8	160	9.8	242	9.7	324	8.1
79	7.7	161	9.2	243	9.4	325	8.9
80	7.9	162	9.4	244	9.2	326	7.6
81	6.3	163	9.6	245	9.5	327	8
82	7.5	164	9.6	246	9.8	328	9
329	9.6	330	9.4	331	9.6	332	9.7
333	9.5	334	9.3				

* La desviación estándar del ensayo de inhibición de la enzima p38 está entre 0.2 y 0,3 unidades logarítmicas. Los valores de pIC₅₀ en la tabla anterior son medias de determinaciones replicadas que estaban dentro de 2 x SD (confianza del 95%) de uno al otro.

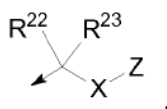
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde :

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃, y CN;
 R^{1a} es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 se selecciona de H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, Cl, Br, CN, fenilo y CONH₂, en donde metilo es opcionalmente sustituido con un grupo NR¹²R¹³;
- 10 R^5 se selecciona de NR¹⁶R¹⁷ y heterocicloalquilo;
 R^6 se selecciona de H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo;
 R^7 se selecciona de H, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi y (C₃-C₆)cicloalquilo;
 R^{16} se selecciona de H, arilo, (C₃-C₇)cicloalquilo y



- 15 en donde dicho (C₃-C₇)cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo arilo;
 R^{17} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y NR²⁰R²¹;
- 20 R^{22} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, NR²⁹R³⁰, heterocicloalquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituida con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo, CF₃ y OH;
 R^{23} se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo;
o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un (C₃-C₇)cicloalquilo o heterocicloalquilo ring;
- 25 X es un enlace o un grupo (CR²⁴R²⁵)_n;
 R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, heterocicloalquilo y NR³⁹R⁴⁰;
o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo;
Z es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está sustituido con R²⁶ y R²⁷;

- R^{26} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, arilo, O-arilo, halo, heterocicloalquilo, O-heterocicloalquilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, S(O)_pR³⁴, NR³⁴R³⁵ y CONR³⁴R³⁵, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo o dicho (C₁-C₆)alcoxi puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, OH, heterocicloalquilo o NR³⁴R³⁵;
- 5 R^{27} se selecciona de H, halo y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo;
- o R^{26} y R^{27} juntos pueden formar un grupo metilenodioxi, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo;
- 10 cada ocurrencia de R^{28} se selecciona independientemente de NR²⁹R³⁰, halo, CH₂CF₃, CF₃, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OR³⁶, COOR⁴², CONR³¹R³² y SO₂NR³⁷R³⁸;
- R^{29} y R^{30} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, SO₂R⁴¹ y C(O)R⁴¹, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con, OH, NR⁵⁶R⁵⁷ o heterocicloalquilo;
- 15 R^{31} y R^{32} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo; o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de NR³³, S y O;
- R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, heterocicloalquilo enlazado a C y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH, halo, (C₁-C₆)alcoxi, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OH y heterocicloalquilo; o R^{34} y R^{35} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros;
- 20 R^{36} se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo;
- R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;
- n es 1 o 2;
- cada ocurrencia de p se selecciona independientemente de 0, 1 o 2;
- 25 cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático, opcionalmente fusionado a un grupo arilo, en donde dicho anillo de cicloalquilo contiene opcionalmente, cuando sea posible, hasta 2 enlaces dobles; y en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo y NR⁴³R⁴⁴;
- 30 heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico no aromático de 3 a 9 miembros enlazado a C o enlazado a N, opcionalmente fusionado a un grupo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene:
- 1 o 2 átomos de NR⁴⁵, o
- un átomo de N, o
- un átomo de N y un NR⁴⁵, o
- un átomo de N, un NR⁴⁵ y un S(O)_p o un átomo de O, o
- 35 un átomo de N y un S(O)_p o un átomo de O, o
- un átomo de S, o
- un átomo de O;
- 40 que contiene opcionalmente, cuando sea posible, 1 o 2 enlaces dobles; y opcionalmente sustituido en el carbono con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, halo, =O, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁶R⁴⁷, sustituyente bivalente -OCH₂CH₂O- (en donde los átomos de oxígeno terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), sustituyente bivalente -CH₂NHCH₂- (en donde los átomos de carbono terminales están unidos al mismo átomo de carbono del anillo), un grupo tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienilo, y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por arilo, (C₁-C₆)alcoxi u OH; y en donde cada grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con (C₁-C₆)alcoxi (el cual a su vez puede ser opcionalmente sustituido por
- 45 NR³⁴R³⁵), (C₁-C₆)alquilo, OH, CF₃ y halo;

arilo es un anillo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho arilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁴⁸R⁴⁹;

- 5 heteroarilo es un anillo aromático de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene de 1 o 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR⁵⁰, o un átomo de de NR⁵⁰ y uno de S o un átomo de O. o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, a menos que se indique lo contrario, dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, halo, CN, CF₃ y NR⁵¹R⁵²;

R⁴⁵ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo, C(O)(C₁-C₆)alquilo, C(O)O(C₁-C₆)alquilo y arilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, heterocicloalquilo y NR²⁹R³⁰;

- 10 y en donde dicho C(O)O(C₁-C₆)alquilo es opcionalmente sustituido con un grupo arilo;

R⁵⁰ se selecciona de H, (C₁-C₆)alquilo y C(O)O(C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi, OH, halo, (C₃-C₆)cicloalquilo y NR⁵³R⁵⁴;

R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

- 15 R⁵⁸ se selecciona de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de (C₁-C₃)alcoxi y OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1a} es H, R¹ se selecciona de H y F y R² se selecciona de (C₁-C₄)alquilo y F.

- 20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ y R⁴ son H.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

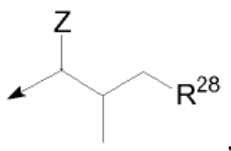
en donde R¹⁶ es



25

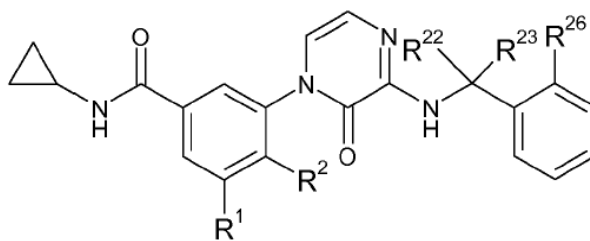
y Z es un anillo arilo sustituido con R²⁶ y R²⁷.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁶ es



- 30 Z es un anillo arilo sustituido con R²⁶ y R²⁷ y R²⁸ es heterocicloalquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(IA)

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;

R^{22} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo;

5 o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un (C₃-C₄)cicloalquilo;

R^{26} es (C₁-C₆)alcoxi el cual puede ser opcionalmente sustituido con NR³⁴R³⁵; y

R^{34} y R^{35} se seleccionan independientemente de H y (C₁-C₆)alquilo en donde dicho (C₁-C₆)alquilo puede ser opcionalmente sustituido por OH.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado de:

10 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-metil-1-[2-[2-b(metilamino)etoxi]fenil]etil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-4-metil-3-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

15 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2*S*)-2-hidroxi]propil]amino]etoxi]fenil]-1-metiletil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida;

20 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida;

3-[3-({1-[2-(2-Amino)etoxi]fenil]-1-metiletil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

3-[3-({1-[2-(2-Amino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-*N*-Ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida;

y

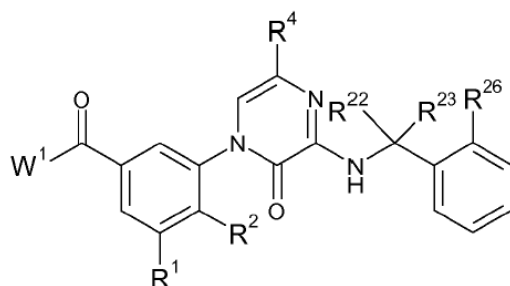
25 *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-{{1-[2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxopirazin-1(2*H*)-il]-4-metilbenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es acetato, adapto, lagunato, ascorbato, aspar tato, bencenosulfonilo (visirato), benzoato, butirato, conforto, canforsulfonato, camsilato, citrato, p-clorobencenosulfonato, ciclopentato, 2,5-diclorobesilato, digluconato, edisilato, esilato, fumarato, formiato, gluconato, glucoheptanoato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hipurato, sulfonato de 2-hidroxietano, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, pivalato, sacarina, salicilato, estearato, succinato, tartrato, transcinamato, trifluoroacetato, xinafoato, xilato (ácido p-xileno-2-sulfónico), undecanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácido fosfórico o ácido sulfónico.
- 5
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida como una base libre.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-((2-hidroxietil)amino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida como una base libre.
- 15 13. Una forma cristalina de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino) etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-benzamida que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 3.
14. Una forma cristalina de *N*-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-[[1-[2-[2-((2-hidroxietil)amino)etoxi] fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]-4-metil-benzamida que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 4.
- 20 15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia
16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- 25 17. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva crónica (COPD).
18. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del asma.
- 30 19. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 21. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de:-
- un inhibidor de fosfodiesterasa
- 40
- un agonista del adrenoceptor β_2 ;
 - un modulador de la función del receptor de quimioquinas
 - un inhibidor de la proteasa
 - un agonista del receptor de glucocorticoides esteroideal;
 - un agente anticolinérgico, y un
- 45
- un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideal.
22. Un compuesto de fórmula (VA) o una sal del mismo



(VA)

en donde:

W^1 es OH o (C₁-C₄)alcoxi;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, (C₁-C₄)alquilo y F;

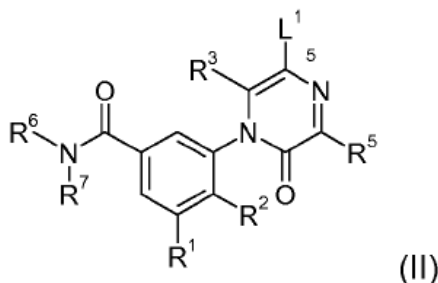
5 R^4 es H o Br;

R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente metilo, o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un anillo ciclopropilo; y

R^{26} se selecciona de OH, OCH₂Ph o OCH₂CH₂Cl.

10 23. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende:

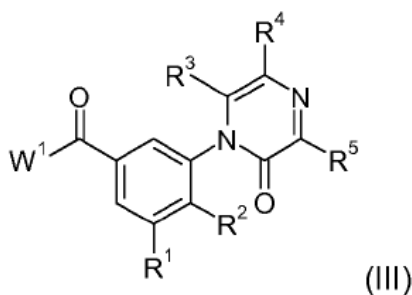
(a) una funcionalización de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en la reivindicación 1 y L^1 es un grupo saliente; o

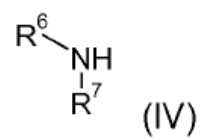
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

15

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la reivindicación 1 y W^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (IV),



en donde R^6 y R^7 son como se define en la reivindicación 1;

y, opcionalmente, llevar a cabo uno o más de los siguientes:

(i) convertir el compuesto a otro compuesto de fórmula (I); o

5 (ii) formar unas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

Figura 1: XRPD para la Forma Cristalina A de la base libre del Ejemplo 167

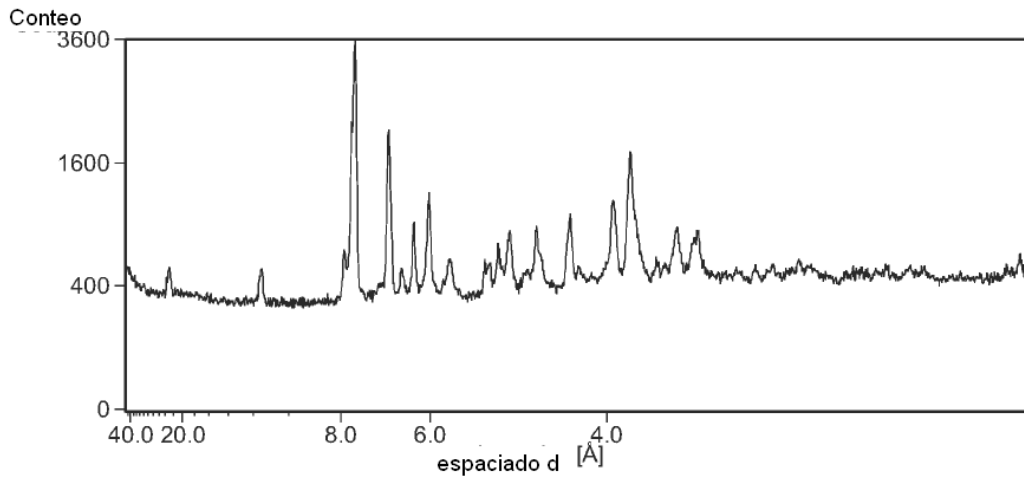


Figura 2: XRPD para la Forma Cristalina B de la base libre del Ejemplo 167

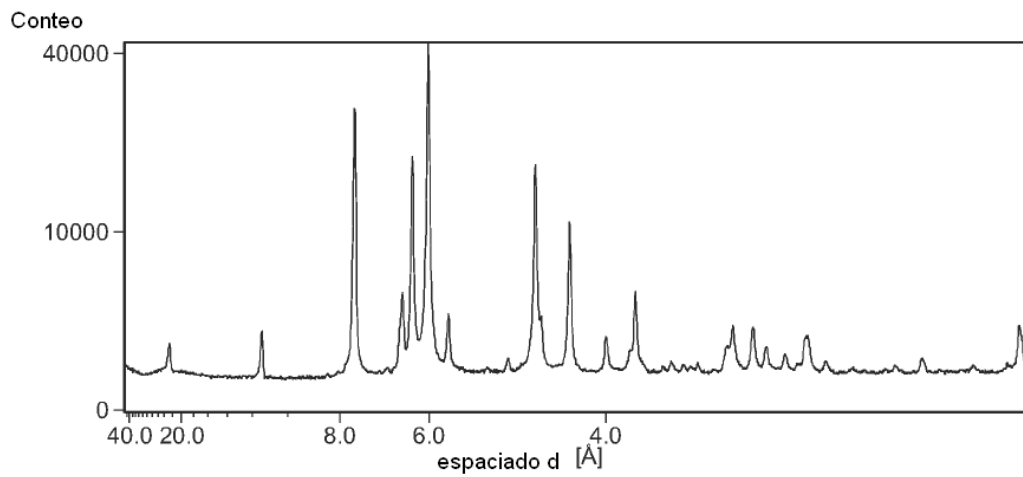


Figura 3: XRPD para la Forma Cristalina A de la base libre del Ejemplo 259

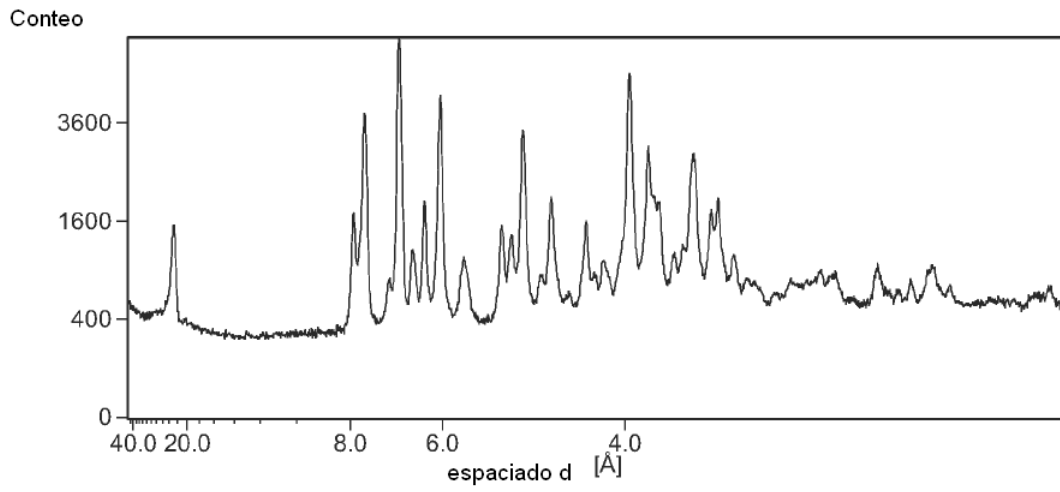


Figura 4: XRPD para la Forma Cristalina A de la base libre del Ejemplo 260

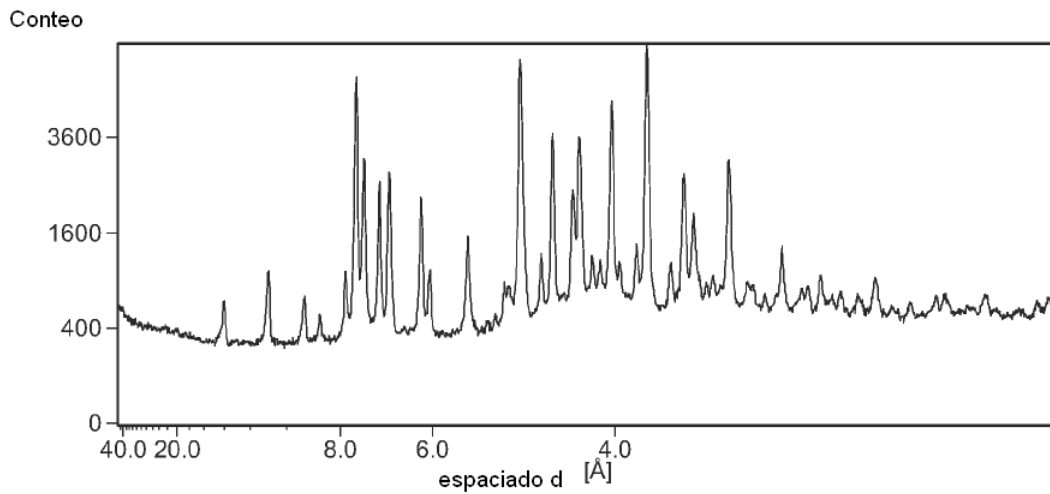


Figura 5: XRPD para la Forma Cristalina A de la base libre del Ejemplo 163

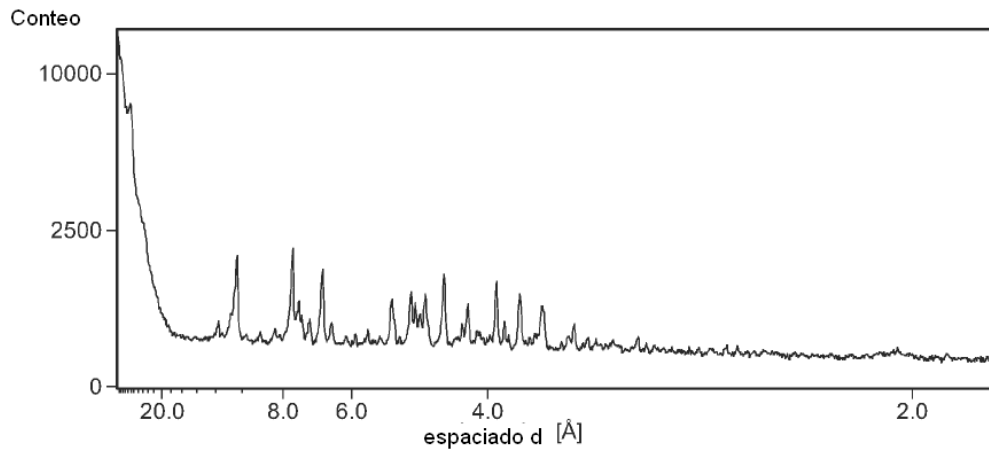


Figura 6: XRPD para la Forma Cristalina B de la base libre del Ejemplo 163

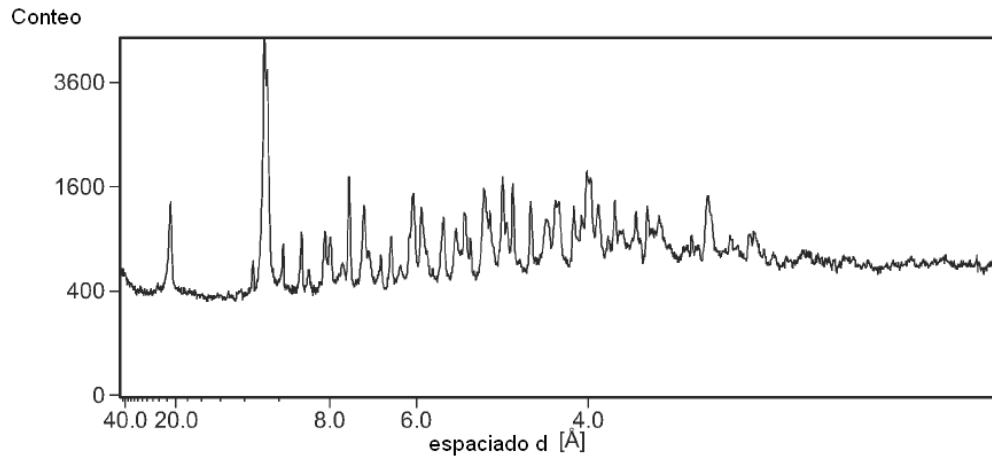


Figura 7: XRPD para la Forma Cristalina C de la base libre del Ejemplo 163

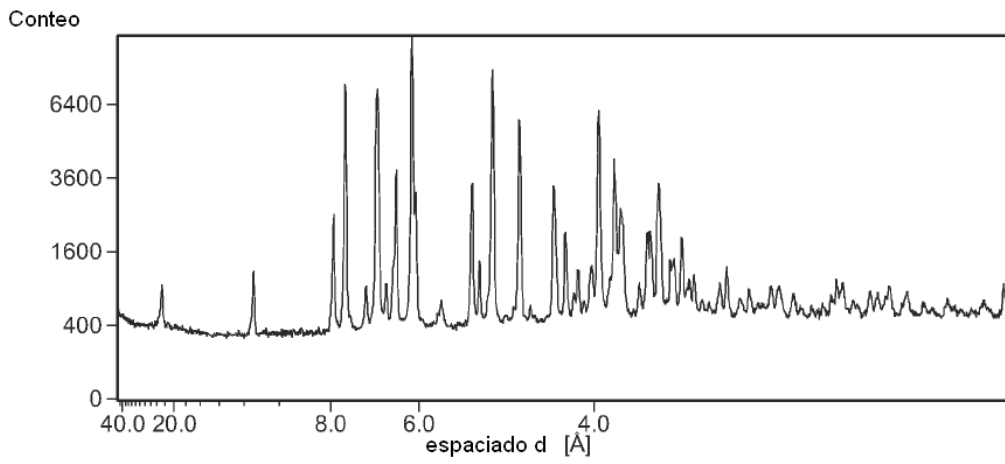


Figura 8: XRPD para la Forma Cristalina D de la base libre del Ejemplo 163

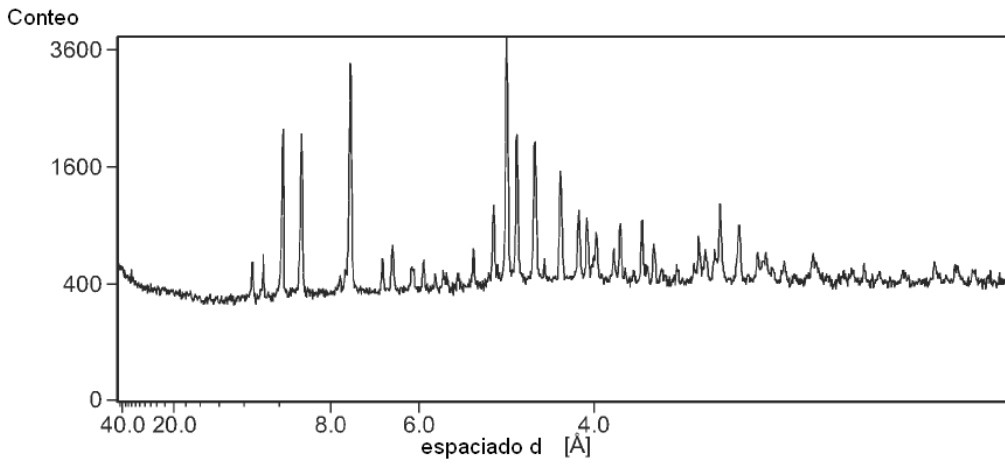


Figura 9: XRPD para la Forma Cristalina A de la sal sacárida del Ejemplo 163

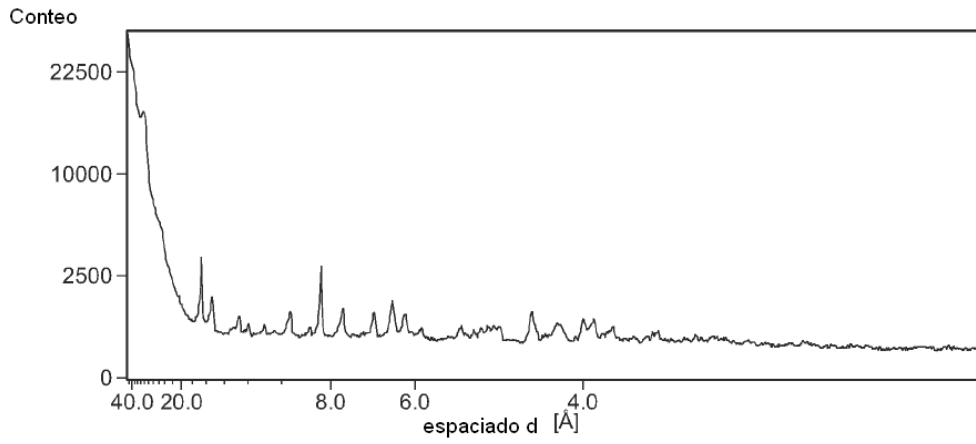


Figura 10: XRPD para la Forma Cristalina A de la sal de tosilato del Ejemplo 163

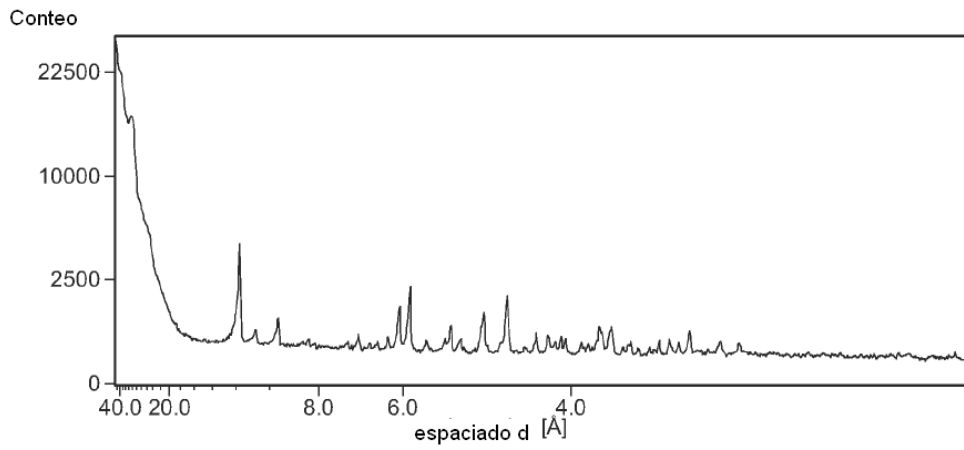


Figura 11: XRPD para la Forma Cristalina B de la sal de tosilato del Ejemplo 163

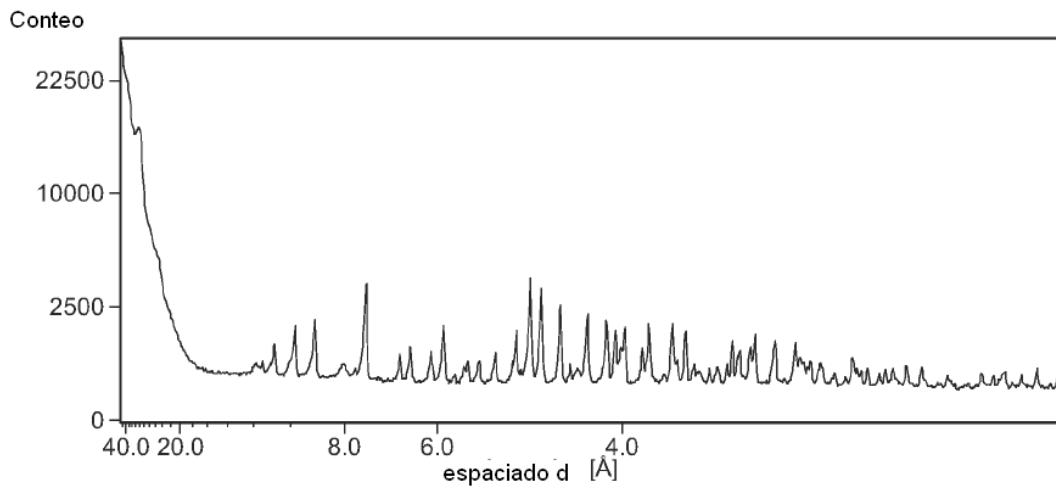


Figura 12: XRPD para la Forma Cristalina A de la sal de clorhidrato del Ejemplo 163

