

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 125**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2011 PCT/US2011/027817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11112766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 11754043 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2545058**

54 Título: **Compuestos de tetrazolo[1,5-a]pirazina como inhibidores de receptores de histamina**

30 Prioridad:

10.03.2010 US 312615 P

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

29.03.2017

73 Titular/es:

KALYPSYS, INC. (100.0%)

10420 Wateridge Circle

San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

BORCHARDT, ALLEN;

DAVIS, ROBERT y

NOBLE, STEWART A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 607 125 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrazolo[1,5-a]pirazina como inhibidores de receptores de histamina

En la presente se describen nuevos compuestos heterocíclicos y composiciones y su aplicación como producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades. También se proporcionan métodos para la inhibición de la actividad del receptor de histamina en un sujeto humano o animal para el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conjuntivitis, artritis reumatoide, y prurito general y localizado.

La histamina, una amina biogénica de bajo peso molecular, es un potente mediador químico de la fisiología normal y patológica. La histamina actúa como una señal segregada en respuestas inmunológicas e inflamatorias, y también como un neurotransmisor. Las funciones de la histamina son mediadas a través de 4 receptores de la superficie celular diferenciados (H₁R, H₂R, H₃R y H₄R). Los receptores de la histamina se diferencian en su expresión, señalización, función y afinidad por la histamina y, por tanto, tienen diferentes aplicaciones terapéuticas potenciales (Zhang M., Thurmond R. L., y Dunford P. J., *Pharmacology & Therapeutics*, 2007).

Los cuatro receptores de histamina son receptores acoplados a proteína G (GPCR). Tras la unión de la histamina u otro agonista activan vías de señalización diferenciadas a través de diferentes proteínas G heterotriméricas. El H₁R se acopla a la familia G_q de proteínas G, cuya cascada de señalización principal induce la movilización del calcio, un segundo mensajero, de las reservas intracelulares, seguido de múltiples efectos cadena abajo. El H₁R también puede aumentar la producción de GMP cíclico (GMPc) y activar NFκB, un potente regulador transcripcional positivo de la inflamación. El H₂R se acopla a la familia G_s de proteínas G y aumenta la formación de AMP cíclico (AMPc) mediante la estimulación de la adenilato ciclasa, aunque también puede inducir la movilización del calcio en algunos tipos celulares. El H₃R media su función a través de proteínas G_{i/o} y disminuye la formación de AMPc mediante la inhibición de la adenilato ciclasa. Al igual que otros receptores acoplados a G_{i/o}, H₃R también activa la vía de quinasas de proteínas activadas por mitógenos/reguladas por señales extracelulares (MAP/ERK). Se ha demostrado que H₄R se acopla a proteínas G_{i/o}, con una inhibición canónica de la formación de AMPc y la activación de MAP quinasas. Sin embargo, H₄R también se acopla con la movilización del calcio en ciertos tipos celulares. De hecho, la señalización de H₄R en células cebadas se produce principalmente a través de la movilización del calcio, con poco o ningún impacto sobre la formación de AMPc.

El H₁R se expresa en muchos tipos celulares, que incluyen células endoteliales, la mayoría de las células del músculo liso, músculo cardíaco, neuronas del sistema nervioso central (CNS), y linfocitos. La señalización de H₁R provoca la contracción del músculo liso (incluyendo la broncoconstricción), vasodilatación, y una mayor permeabilidad vascular, que son características de las reacciones alérgicas y otras reacciones de hipersensibilidad inmediata. En el SNC, la activación del H₁R está asociada con el insomnio. Su activación también está asociada con el prurito y la nocicepción en tejidos de la piel y mucosas. Durante muchos años se han utilizado las actividades antialérgicas y antiinflamatorias de los antagonistas del H₁R para tratar trastornos alérgicos agudos y crónicos y otras patologías mediadas por histamina, tales como los picores y la urticaria.

El H₂R se expresa de modo similar al H₁R, y también puede encontrarse en células parietales gástricas y neutrófilos. El H₂R sobre todo se conoce por su papel fundamental en la secreción de ácido gástrico, pero también se ha indicado que está implicado en una mayor permeabilidad vascular y producción de moco en las vías respiratorias. Los antagonistas de H₂R son ampliamente utilizados para tratar úlceras pépticas y enfermedades de reflujo gastroesofágico. Estos fármacos también se utilizan mucho para reducir el riesgo del sangrado gastrointestinal (GI) asociado con úlceras del GI superior graves y estrés GI en el escenario de pacientes hospitalizados.

El H₃R se encuentra principalmente en el SNC y los nervios periféricos que inervan el tejido cardíaco, bronquial y GI. La señalización del H₃R regula la liberación de múltiples neurotransmisores, tales como acetilcolina, dopamina, serotonina, y la propia histamina (en donde actúa como un autorreceptor del SNC). En el SNC, el H₃R participa en los procesos de cognición, memoria, sueño y comportamientos alimentarios. Los antagonistas de H₃R pueden utilizarse potencialmente para tratar trastornos de la cognición (tales como la enfermedad de Alzheimer), trastornos del sueño e insomnio, trastornos de la atención, y trastornos metabólicos (en especial relacionados con la obesidad).

Se predijo la existencia del H₄R a principios de la década de 1990, pero no se ha indicado su clonación por múltiples grupos hasta 2000. Por contraste con otros receptores de histamina, el H₄R presenta un perfil de expresión diferencialmente selectiva en la médula ósea y en ciertos tipos de células hematopoyéticas. La señalización de H₄R modula la función de células cebadas, eosinófilos, células dendríticas y subconjuntos de células T. El H₄R parece controlar múltiples comportamientos de estas células, tales como la activación, la migración y la producción de citoquinas y quimioquinas (Zhang M., Thurmond R. L., y Dunford P. J., *Pharmacology & Therapeutics*, 2007).

De los cuatro receptores de histamina conocidos, H₁R, H₂R y H₄R han demostrado claramente que afectan a la inflamación y a otras respuestas inmunológicas y se han propuesto como dianas terapéuticas para tratar trastornos inmunológicos e inflamatorios (Jutel *et al.*, 2002; Akdis y Simons, 2006). El H₁R fue el primer receptor de histamina descrito, y fueron desarrollados ligandos que se dirigen a este receptor inicialmente en la década de 1930 y su uso se generalizó en la década de 1940. Los fármacos de antagonistas de H₁R habituales que están aprobados en la

actualidad para su uso incluyen agentes sistémicos, tales como difenhidramina (Benadryl, también se emplea por vía tópica), cetirizina (Zyrtec), fexofenadina (Allegra), loratadina (Claritin) y desloratadina (Clarinox), y agentes tópicos, tales como olopatadina (Patanol, Pataday, Patanase), cetotifeno, azelastina (Optivar, Astelin) y epinastina (Elestat). Los usos tradicionales han incluido enfermedades y reacciones alérgicas, tales como asma, rinitis, y otros trastornos pulmonares obstructivos crónicos, enfermedades oculares, tales como conjuntivitis alérgica, y prurito de diversas etiologías.

Sin embargo, los antagonistas del receptor H₁ presentan ciertas deficiencias como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades en las que la histamina es un mediador importante. En primer lugar, sus efectos a menudo solo son moderados y reducen los síntomas alérgicos solo en 40 al 50%. En particular, los antagonistas del receptor H₁, en especial los agentes sistémicos, tienen poco o ningún efecto para aliviar la congestión nasal. En el asma alérgico, a pesar del hecho de que los niveles de histamina aumentan con rapidez en las vías respiratorias y en el plasma (lo cual se correlaciona con la gravedad de la enfermedad), los antagonistas del receptor H₁ han fracasado en gran medida como estrategia terapéutica, aunque puede observarse algún efecto con la administración durante la fase de cebado, en oposición a la fase de exposición (Thurmond R. L. *et al.*, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, 7:41-53). Además, aunque se ha demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor H₁ contra el prurito en urticarias agudas asociadas con la urticaria y las picaduras de insectos y en la urticaria idiopática crónica, los antagonistas de H₁R son casi siempre ineficaces para tratar el prurito asociado con la dermatitis atópica, obteniéndose solo unos beneficios modestos de algunos compuestos de primera generación, probablemente como consecuencia de sus propiedades sedantes (Sharpe, G. R. y Shuster, S., *Br. J. Dermatol.*, 1993, 129:575-579). Por último, la sedación que provocan los antagonistas de H₁R, que atraviesa la barrera hematoencefálica, entre otros efectos secundarios, limita la utilidad de muchos antagonistas de H₁R en enfermedades para las cuales, de otra forma, sería beneficiosos. Estas deficiencias hacen que los antagonistas de H₁R sean susceptibles de reemplazo o suplementación con otros agentes.

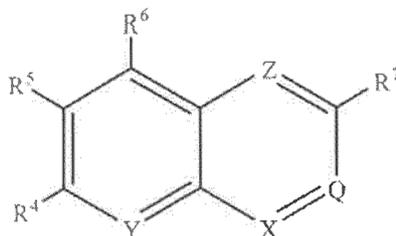
Por consiguiente, la atención se ha centrado en el receptor H₄, descubierto en las fechas más recientes, como diana terapéutica. Dada la capacidad del H₄R para modular la función celular de eosinófilos, células cebadas, células dendríticas y células T (M. Zhang *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 2007), resulta natural especular que el H₄R podría estar implicado en diversas enfermedades inflamatorias, y que los antagonistas de H₄R tendrían un potencial terapéutico (Jutel *et al.*, 2006). En efecto, pruebas *in vitro* e *in vivo* han demostrado la utilidad de los antagonistas de H₄R como agentes antiinflamatorios en la enfermedad del intestino inflamatoria (IBD) (Sander L. E. *et al.*, *Gut*, 2006, 55:498-504). El descubrimiento de que los antagonistas del receptor H₄ inhiben la migración inducida por histamina de células cebadas y eosinófilos *in vitro* e *in vivo*, siendo ambas importantes células efectoras en la respuesta alérgica, plantea la posibilidad de que esta clase de compuestos podría reducir la hipersensibilidad alérgica desarrollada tras la exposición repetida a antígenos, que se caracteriza por un aumento en el número de células cebadas y otras células inflamatorias en la mucosa nasal y bronquial (Fung-Leung W. P. *et al.*, *Curr. Opin. Inves. Drugs*, 2004, 5:11, 1174-1182). Por contraste con algunos antagonistas de H₁R, los antagonistas de H₄R administrados durante la fase de exposición al alérgeno en un modelo de asma en ratón son igualmente eficaces que los administrados durante la sensibilización (Thurmond R. L. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, 7:41-53). En dos estudios en ratones recientes, se demostró que un agonista de H₄R selectivo inducía picores, mientras que estas respuestas y las de la histamina fueron bloqueadas por un pretratamiento con antagonistas de H₄R. De modo similar, el picor inducido por agonistas del receptor H₄ o histamina resultó notablemente atenuado en animales deficientes en el receptor H₄ (Dunford, P. J. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119:176-183). La presencia de H₄R en el tejido nasal fue descubierta en primer lugar por Nakaya *et al.* (Nakaya, M. *et al.*, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2004, 113:552-557). Además, un descubrimiento más reciente demostró que existe un aumento significativo en el nivel de H₄R en tejido de pólipo nasal humano obtenido de pacientes con rinosinusitis crónica (una infección de la nariz y las cavidades nasales) cuando se compara con mucosa nasal normal. Jóküti *et al.* sugieren que la administración de antagonistas de H₄R pudiera ser una nueva forma de tratar los pólipos nasales y la rinosinusitis crónica. La administración de antagonistas de H₄R puede evitar la acumulación de eosinófilos como resultado de una quimiotaxis de células alterada hacia el tejido poliposo (Jóküti, A. *et al.*, *Cell Biol. Int.*, 2007, 31:1367). Aunque los datos científicos sobre el papel del H₄R en la rinitis son limitados, en la actualidad es la única indicación en la que se manifiesta que un agonista inverso de H₄R (CZC-13788) se encuentra en desarrollo preclínico (Hale, R. A. *et al.*, *Drug News Perspect*, 2007, 20:593-600).

Los actuales esfuerzos de investigación incluyen el enfoque en agentes selectivos de H₄R y una vía alternativa hacia agentes de H₁R/H₄R duales. Johnson y Johnson han desarrollado un antagonista de H₄R bien caracterizado, JNJ-7777120, que es 1000 veces más selectivo frente a los receptores H₁, H₂, y H₃, y equipotente a través del ser humano y varias especies no humanas. En el momento de redacción de este texto aún no se publicado ningún ejemplo de agente dual de H₁R/H₄R, y la proporción ideal de antagonismo de H₁R frente a H₄R es tema de debate naciente. No obstante, el concepto de actividad dual por medio de un agente único tiene precedentes, y el diseño de ligandos de actividad múltiple es un tema actual en el descubrimiento farmacéutico (Morphy R. y Rankovic Z., *J. Med. Chem.*, 2005, 48(21):6523-6543). Otros informes han demostrado un potencial para los antagonistas de H₄R, o potencialmente los antagonistas duales de H₁R/H₄R, para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como la obesidad (Jorgensen E. *et al.*, *Neuroendocrinology*, 2007, 86(3):210-214), enfermedades vasculares o cardiovasculares, tales como la aterosclerosis (Tanihide. A *et al.*, *TCM*, 2006, 16(8):280-284), la inflamación y el dolor (Coruzzi G. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, 1 de junio, 563(1-3):240-244), la artritis reumatoide (Grzybowska-

Kowalczyk A. *et al.*, *Inflamm. Res.*, 2007, abril, 56, supl. 1:S59-60) y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, que incluyen el lupus eritematoso sistémico (Zhang M., Thurmond R. L., y Dunford P. J., *Pharmacology & Therapeutics*, 2007). Lo que está claro es que en la técnica aún son necesarias antihistaminas mejoradas y variadas para el tratamiento de enfermedades, y que los compuestos con actividad antagonista de H₄R y/o H₁R/H₄R podrían satisfacer esta necesidad.

Se ha indicado que la histamina está implicada en la rinitis alérgica mediante su acción sobre tres subtipos de HR, H₁R, H₃R y H₄R. Durante muchos años, la aplicación clásica de los antagonistas de H₁R (antihistaminas) ha sido el tratamiento de la rinitis alérgica. Los antagonistas de H₁R alivian el edema y la vasoconstricción, ambos síntomas importantes de la enfermedad, pero estos fármacos con afectan a las respuestas inflamatorias subyacentes. Después del descubrimiento de los subtipos de H₃R and H₄R, el papel tradicional de los antagonistas de H₁R en la rinitis ha sido reevaluado. Se ha demostrado que el agonista de H₃R (R)- α -metilhistamina puede inducir la dilatación de los vasos sanguíneos nasales y que este efecto puede ser contrarrestado por el antagonista de H₃R/agonista de H₄R clobenpropit (Taylor-Clark, T., *et al.*, *Pulm. Pharm. Ther.*, 2008, 21:455-460). Aunque el papel del H₄R no puede descartarse, este mecanismo mediado por el antagonista de H₃R en la descongestión nasal ciertamente ha captado la atención de los científicos de Pfizer Inc. En fechas recientes, ha comenzado el reclutamiento de pacientes para un ensayo clínico de fase II para ensayar un antagonista de H₃R (PF-03654746, estructura no publicada) como un nuevo descongestor nasal en pacientes con rinitis alérgica estacional. En GSK se está buscando un estrategia de diana dual, y actualmente se están reclutando pacientes para ensayar un antagonista de H₁/H₃ sistémico (GSK835726, estructura no publicada) para la rinitis alérgica estacional en un ensayo clínico de fase I. Recientemente se ha completado un segundo ensayo de fase I con otro antagonista de H₁/H₃ (GSK1004723, estructura no publicada) para la administración intranasal para tratar la rinitis. Con estos compuestos, el modo de acción de los antagonistas de H₁R clásicos se combina con el beneficio clínico potencial de una descongestión nasal añadida por el bloqueo de H₃R. El papel sinérgico de H₁R y H₃R se ha demostrado en experimentos *in vivo* realizados en Schering-Plough. A la vista del papel de H₄R en la rinitis alérgica, también pueden considerarse otros paradigmas de tratamiento potenciales, tales como la combinación de la actividad antagonista/agonista inverso de H₁/H₄, H₃/H₄ o incluso H₁/H₃/H₄ en la misma molécula.

El documento WO2008/003702 describe compuestos que interaccionan con el receptor H₄ de histamina y que pueden ser útiles para tratar o prevenir trastornos y afecciones mediados por el receptor H₄ de histamina, por ejemplo, la inflamación, con la siguiente fórmula:

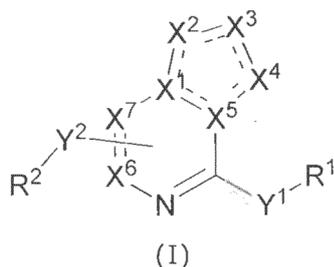


en la que Q es CR¹ o N; X es CR² o N, con la condición de que Q y X no son ambos N; Y es CR³ o N; Z es CH o N; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, F, Cl, Br, I o un grupo hidrocarbonado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos; y R⁷ es un radical heterocíclico que incluye uno o más átomos de N; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

El documento 2010/030757 se refiere a compuestos y métodos que pueden utilizarse como inhibidores de HiR y/o H₄R para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, alérgicas y oculares.

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones, algunas de las cuales se ha descubierto que inhiben el receptor de tipo 4 de histamina (H₄R), junto con métodos para sintetizar y usar los compuestos, que incluyen métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de histamina en un paciente mediante la administración de los compuestos.

En la presente se describen compuestos de fórmula estructural (I), o una de sus sales, en la que:



el anillo que comprende X¹-X⁵ es aromático;

X¹ y X⁵ se eligen independientemente de C, CH y N;

X² se elige de [C(R⁶)(R⁷)], NR⁸, O y S;

5 X³ se elige de [C(R⁹)(R¹⁰)], NR¹¹, O, y S;

X⁴ se elige de [C(R¹²)(R¹³)], NR¹⁴, O y S;

X⁶ se elige de CR¹⁸ y N;

X⁷ se elige de CR¹⁹ y N;

Y¹ se elige de un enlace, alquilo inferior, alcoxi inferior, OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, y aminoalquilo inferior;

10 Y² se elige de un enlace, alquilo inferior, alcoxi inferior, OR²⁰, NR²¹R²², S, C(O)NH₂, C(O)NHR₂₃, C(O)NR₂₃R₂₄ y aminoalquilo inferior;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido cuando Y¹ es un enlace; y

15 inexistente cuando Y¹ se elige de OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, alquilo inferior, alcoxi inferior, o aminoalquilo inferior;

R² se elige de alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

20 R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁸, y R¹⁹ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 R⁸, R¹¹, y R¹⁴ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R¹⁵, R¹⁶, R²⁰, y R²¹ se eligen independientemente de aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, éter, heterocicloalquilo, (alquil inferior)aminoheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 R¹⁷ y R²² se eligen independientemente de hidrógeno, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, éter, heterocicloalquilo, (alquil inferior)aminoheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

35 alquino, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden poseer una actividad inhibidora de receptores de histamina útil, y pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno en el que el H₄R desempeña un papel activo. Así, en un aspecto amplio, ciertas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas

que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como métodos para fabricar y utilizar los compuestos y las composiciones. Ciertas realizaciones proporcionan métodos para inhibir H₄R. También se proporciona el uso de ciertos compuestos descritos en la presente para su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición de H₄R.

5

En ciertas realizaciones descritas en la presente, al menos dos de X¹-X⁷ son heteroátomos del anillo.

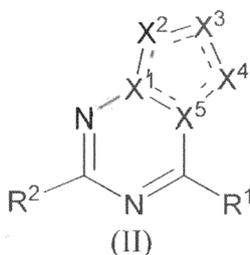
En ciertas realizaciones descritas en la presente:

X⁷ es N;

X⁶ es CR¹⁸; y

10 Y¹ e Y² son cada uno independientemente un enlace.

En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (II), o una de sus sales, en la que:



X¹ y X⁵ se eligen independientemente de C y N;

X² se elige de [C(R⁶)(R⁷)], y NR⁸;

15 X³ se elige de [C(R⁹)(R¹⁰)], y NR¹¹;

X⁴ se elige de [C(R¹²)(R¹³)], y NR¹⁴;

R¹ se elige de arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

20 R² se elige de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹², y R¹³ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 R⁸, R¹¹, y R¹⁴ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

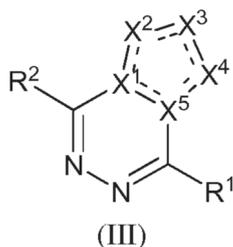
En ciertas realizaciones descritas en la presente:

30 X⁷ es CR¹⁹;

X⁶ es N; y

Y¹ e Y² son cada uno independientemente un enlace.

En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (III), o una de sus sales, en la que:



X^1 y X^5 se eligen independientemente de C y N;

X^2 se elige de $[C(R^6)(R^7)]$, y NR^8 ;

X^3 se elige de $[C(R^9)(R^{10})]$, y NR^{11} ;

5 X^4 se elige de $[C(R^{12})(R^{13})]$, y NR^{14} ;

R^1 se elige de arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^2 se elige de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10 R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} , y R^{13} se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15 R^8 , R^{11} , y R^{14} se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

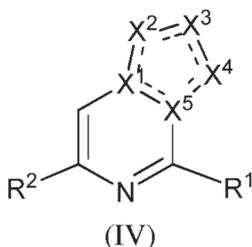
En ciertas realizaciones descritas en la presente:

X^7 es CR^{19} ;

20 X^6 es CR^{18} ; y

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente un enlace.

En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (IV), o una de sus sales, en la que:



X^1 y X^5 se eligen independientemente de C y N;

25 X^2 se elige de $[C(R^6)(R^7)]$, y NR^8 ;

X^3 se elige de $[C(R^9)(R^{10})]$, y NR^{11} ;

X^4 se elige de $[C(R^{12})(R^{13})]$, y NR^{14} ;

R^1 se elige de arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R² se elige de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

5 R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹², y R¹³ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10 R⁸, R¹¹, y R¹⁴ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

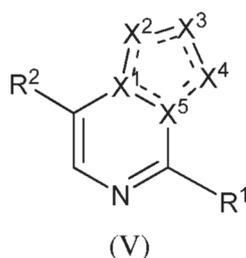
En ciertas realizaciones:

X³ se elige de [C(R⁹)(R¹⁰)], y NR¹¹;

R¹⁰ se elige de inexistente, hidrógeno, y alquilo inferior; y

R¹⁸ y R¹⁹ se eligen independientemente de inexistente, alquilo inferior, e hidrógeno.

15 En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (V), o una de sus sales, en la que:



X¹ y X⁵ se eligen independientemente de C y N;

X² se elige de [C(R⁶)(R⁷)], y NR⁸;

X³ se elige de [C(R⁹)(R¹⁰)], y NR¹¹;

20 X⁴ se elige de [C(R¹²)(R¹³)], y NR¹⁴;

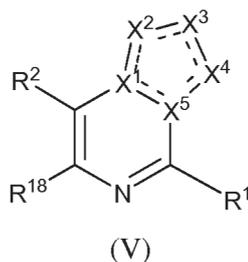
R¹ se elige de arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R² se elige de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹², y R¹³ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 R⁸, R¹¹, y R¹⁴ se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula estructural (V):



o una de sus sales, en la que:

X^1 y X^5 se eligen independientemente de C y N;

X^2 se elige de $[C(R^6)(R^7)]$, NR^8 , O y S;

5 X^3 se elige de $[C(R^9)(R^{10})]$, y NR^{11} ;

X^4 se elige de $[C(R^{12})(R^{13})]$, NR^{14} , O y S;

R^1 se elige de arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10 R^2 se elige de arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^6 , R^7 , R^9 , R^{12} , y R^{13} se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquino, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15 R^{10} se elige de inexistente, hidrógeno, y alquilo inferior;

R^8 , R^{11} , y R^{14} se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, C-amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

20 R^{18} se elige de alquilo inferior e hidrógeno.

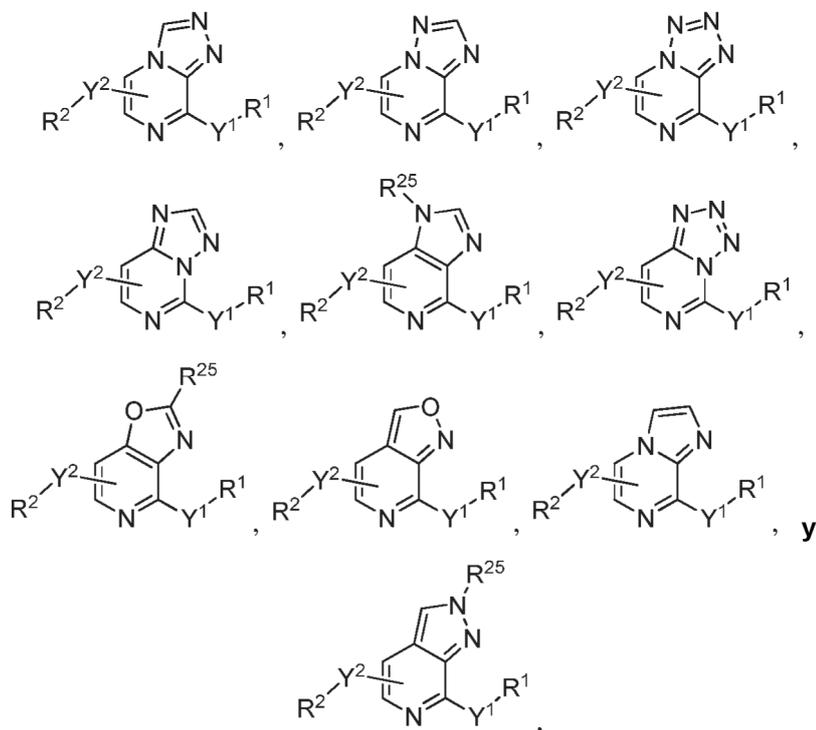
En ciertas realizaciones:

R^1 se elige de fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 R^2 se elige de fenilo, cicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^6 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} se eligen independientemente de inexistente e hidrógeno.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura que se elige de:

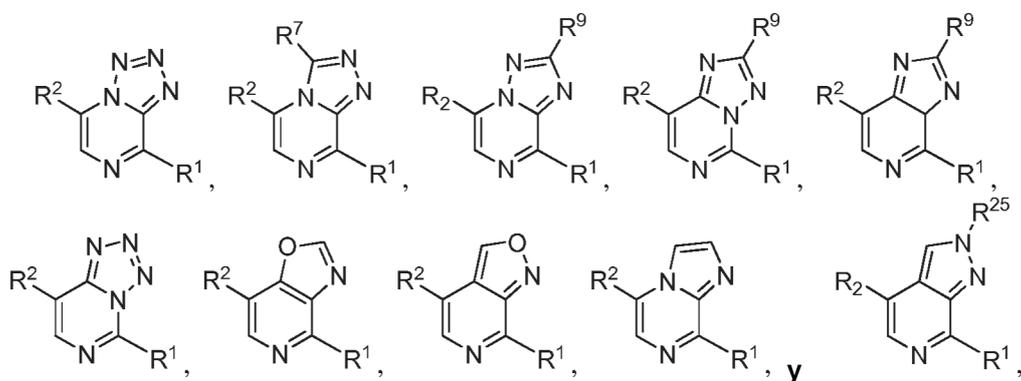


en la que:

5 R²⁵ se elige de hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

todos los demás grupos son como se describe en la fórmula I.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura que se elige de:



10 en la que:

R¹ se elige de fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R² se elige de arilo, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico y heteroarilo monocíclico, cualquiera de

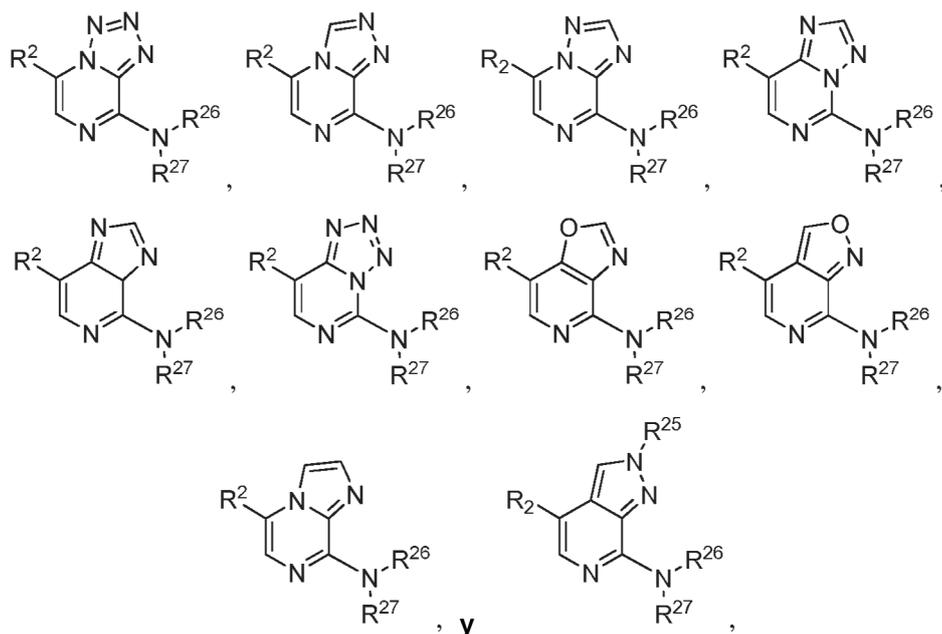
los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 y R^9 se eligen independientemente de inexistente, hidrógeno, alquilo, alquínilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

5

R^{25} se elige de hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura que se elige de:



en la que:

R^2 se elige de arilo, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico y heteroarilo monocíclico, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15

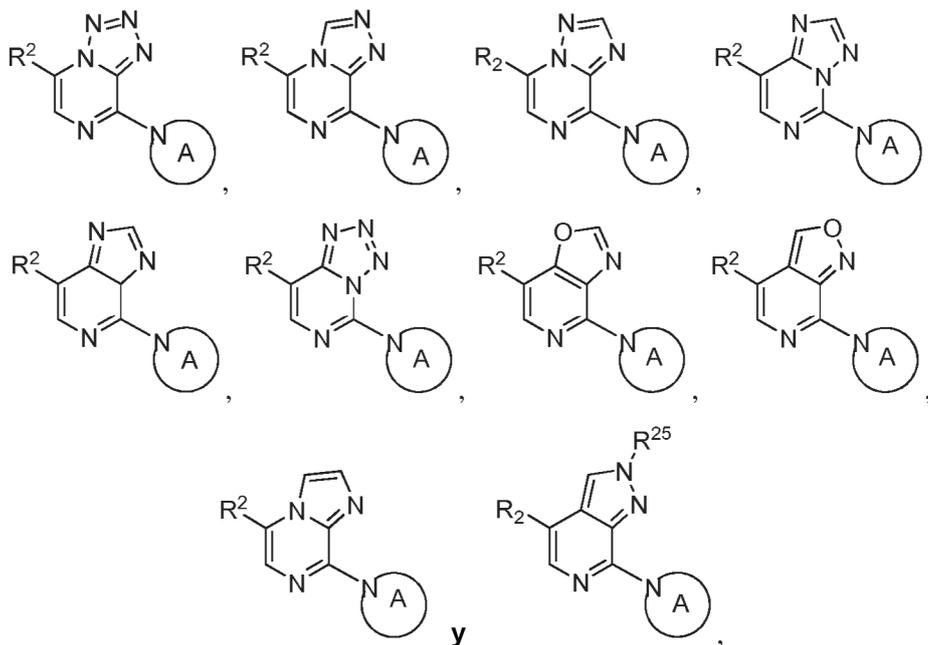
R^{25} se elige de hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

20

R^{26} y R^{27} se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, amido, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^{26} y R^{27} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo o un heteroarilo, cualquiera de los cuales está unido a través de un nitrógeno del anillo al núcleo central y cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una estructura que se elige de:

25



en la que:

A se elige de un heterocicloalquilo monocíclico y un heteroarilo monocíclico, cualquiera de los cuales está unido a través de un nitrógeno del anillo al núcleo central y cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

- 5 R² se elige de alquilo, fenilo, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico y heteroarilo monocíclico, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R²⁵ se elige de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, amino, aminoalquilo, amido, carboxilo, acilo, hidroxilo, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10

En ciertas realizaciones, A tiene de cuatro a siete miembros.

En ciertas realizaciones, R²⁵ se elige de hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones:

X² se elige de [C(R⁶)(R⁷)], y NR⁸;

- 15 X⁴ se elige de [C(R¹²)(R¹³)], y NR¹⁴;

R² se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R¹⁸ se elige de metilo e hidrógeno.

- 20 En ciertas realizaciones, R² se elige de fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, y pirazina.

En ciertas realizaciones, R¹ es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones:

X¹ es N;

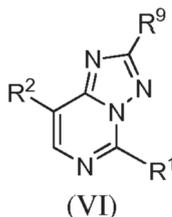
- 25 X² es NR⁸;

X^4 es NR^{14} ;

X^5 es N; y

R^9 se elige de inexistente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, acilo, perhaloalquilo, amino, aminoalquilo, hidroxilo, ciano, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

5 En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (VI):



o una de sus sales, en la que:

R^1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

10 R^2 se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^9 se elige de inexistente, hidrógeno, y alquilo inferior.

En ciertas realizaciones:

X^1 es N;

X^2 se elige de $[C(R^6)(R^7)]$, y NR^8 ;

15 X^4 es NR^{14} ;

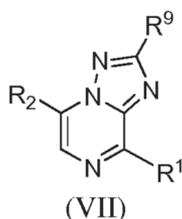
X^5 es C;

R^1 se elige de fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

20 R^2 se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (VII):



o una de sus sales, en la que:

25 R^1 se elige de fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^2 se elige de fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, y pirazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

30 R^9 se elige de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, haloalquilo inferior, amino inferior, aminoalquilo

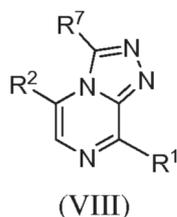
inferior, hidroxilo, ciano, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones:

R¹ se elige de piperazina y azetidina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de alquilo inferior y amino inferior;

- 5 R² se elige de fenilo, furano, tiofeno, y tiazol, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro.

En la presente también se describen compuestos de fórmula estructural (VIII):



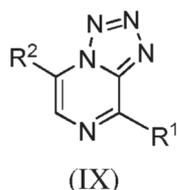
- 10 o una de sus sales, en la que:

R¹ es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R² se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro; y

- 15 R⁷ se elige de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, acilo, perhaloalquilo, aminoalquilo, hidroxilo, ciano, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En la presente también se proporcionan compuestos de fórmula estructural (IX):



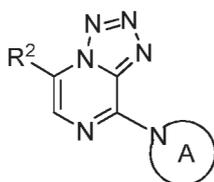
o una de sus sales, en la que:

- 20 R¹ es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R² se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro.

En la presente también se proporcionan compuestos de fórmula estructural (X):

25



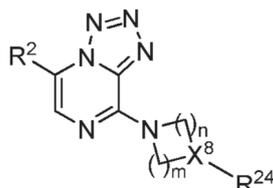
(X)

o una de sus sales, en la que:

A se elige de un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está unido a través de un nitrógeno del anillo al núcleo central y cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

- 5 R² se elige de fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, y pirazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En la presente también se proporcionan compuestos de fórmula estructural (XI):



(XI)

10

o una de sus sales, en la que:

X⁸ se elige de CH y N;

m y n son cada uno un número entero elegido de 1 y 2;

- 15 R² se elige de fenilo, furano, tiofeno, y tiazol, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro; y

R²⁴ se elige de hidrógeno, amino, y alquilo inferior.

En ciertas realizaciones:

X⁸ es CH;

- 20 m y n son cada uno 1; y

R²⁴ se elige de hidrógeno, amino, y alquilo inferior.

En ciertas realizaciones, R²⁴ es amino.

En ciertas realizaciones, R²⁴ es NHCH₃.

En ciertas realizaciones:

- 25 X⁸ es N;

m y n son cada uno 2; y

R²⁴ se elige de hidrógeno y alquilo inferior.

En ciertas realizaciones, R²⁴ se elige de hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones, R²⁴ es metilo.

En ciertas realizaciones proporcionadas en la presente:

5 R² se elige de fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, y pirazina.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se indica en la presente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

- a. un compuesto, según se indica en la presente;
- 10 b. otro agente terapéutico; y
- c. uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico es un antagonista de H₁R.

15 En ciertas realizaciones, el antagonista de H₁R se elige de acrivastina, alcaftadina, antazolina, azelastina, bromazina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, desloratidina, difenhidramina, difenilpiralina, ebastina, emedastina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levocetirizina, loratidina, metdilazina, mizolastina, prometazina, olopatadina, y triprolidina.

En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico es un antagonista de H₃R.

antagonista y un antagonista de H₁R.

En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico es un corticosteroide intranasal.

20 En ciertas realizaciones, el corticosteroide intranasal se elige de fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona y ciclesonida.

En la presente también se describe un método de tratamiento de una enfermedad mediada por H₄R que comprende la administración, a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según se indica en la presente.

25 En ciertas realizaciones descritas en la presente, dicho tratamiento es sistémico.

En ciertas realizaciones, dicha administración es tópica.

En ciertas realizaciones, dicha enfermedad se elige de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno alérgico, y un trastorno ocular.

30 En ciertas realizaciones, la enfermedad se elige de prurito, eccema, dermatitis atópica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rinitis alérgica, rinitis no alérgica, rinosinusitis, inflamación nasal, congestión nasal, congestión de senos, inflamación ótica, ojo seco, inflamación ocular, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis vernal, y conjuntivitis papilar gigante.

En ciertas realizaciones, dicha administración tópica es a la piel.

En ciertas realizaciones, dicha administración tópica es al ojo.

35 En ciertas realizaciones, dicha administración tópica es intranasal, ótica, o mediante inhalación.

En la presente también se describe un método de inhibición de H₄R que comprende poner en contacto H₄R con un compuesto, según se indica en la presente.

En ciertas realizaciones, el contacto de H₄R con un compuesto, según se describe en la presente, provoca una inhibición que no es competitiva con la histamina.

40 En la presente también se describe un método de tratamiento del dolor o la inflamación que resulta de una cirugía de cataratas, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según se indica en la presente.

En la presente también se describe un método de tratamiento de una enfermedad mediada por H₄R que comprende la administración de:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según se indica en la presente; y
otro agente terapéutico.

5 En la presente también se describe un método para lograr un efecto en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según se indica en la presente, en el que el efecto se elige de una reducción en el número de células cebadas, la inhibición de la migración de células inflamatorias (por ejemplo, granulocitos, que incluyen eosinófilos, basófilos y neutrófilos, células cebadas, linfocitos, y células dendríticas) opcionalmente hacia la mucosa nasal, el oído, el ojo o un sitio de herida, la reducción de marcadores de la inflamación, la reducción de citoquinas inflamatorias, la reducción en el acto de rascado, el alivio de los síntomas y/o señales de la congestión nasal de causas alérgicas o no alérgicas, la disminución del lagrimeo o el enrojecimiento de los ojos, y la reducción del dolor ocular.

10 En la presente también se proporciona un compuesto, según se indica en la presente, para su uso como un medicamento.

15 En la presente también se proporciona un compuesto, según se indica en la presente, para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición de H₁R y/o H₄R.

Tal como se emplean en la presente, los siguientes términos y expresiones tienen los significados indicados.

20 Cuando se describen intervalo de valores y se emplea la indicación “de n₁ . . . a n₂”, en la que n₁ y n₂ son los números, entonces, a menos que se indique lo contrario, esta indicación pretende incluir a los propios números y al intervalo entre ambos. Este intervalo puede ser de números enteros o continuo entre los valores finales, incluyendo estos. Como ejemplo, el intervalo “de 2 a 6 carbonos” pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, puesto que los carbonos vienen en unidades de números enteros. Como ejemplo, compárese con el intervalo “de 1 a 3 μM (micromolar),” que pretende incluir 1 μM, 3 μM, y todos los valores entre cualquiera de las cifras significativas (por ejemplo, 1,255 μM, 2,1 μM, 2,9999 μM, etc.).

25 El término “aproximadamente,” tal como se emplea en la presente, pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando que dicho valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica ningún margen de error concreto, tal como una desviación estándar de un valor promedio indicado en un cuadro o una tabla de datos, debe entenderse que el término “aproximadamente” significa el intervalo que incluiría el valor indicado y también el intervalo que surgiría al redondear, hacia arriba o hacia abajo, esa cifra, tomando en cuenta las cifras significativas.

30 El término “acilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo -C(O)CH₃. Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoílo” se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular matriz a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

35 El término “alquenilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquenileno” se refiere a un sistema de dobles enlaces carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno [(-CH=CH-),(-C::C-)]. Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término “alquenilo” puede incluir grupos “alquenileno”.

40 El término “alcoxi,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil éter, en el que el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de grupos alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

45 El término “alquilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, según se define en la presente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término “alquileno,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno (-CH₂-). A menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” puede incluir grupos “alquileno”.

55 El término “alquilamino,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden ser mono- o dialquilados, y forman grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino,

N,N-etilmetilamino y similares.

El término "alquilideno," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al cual está unido el grupo alquenilo.

- 5 El término "alquiltio," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil tioéter (R-S-), en el que el término alquilo se definió anteriormente y en el que el azufre puede estar monooxidado o doblemente oxidado. Los ejemplos de grupos alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metansulfonilo, etansulfonilo y similares.

- 10 El término "alquinilo," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho grupo alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho grupo alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones, tal como etinileno (-C:::C-, -C≡C-). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

- 15 Los términos "amido" y "carbamoilo," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo amino, según se describe a continuación, unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(=O)-NR₂, siendo R como se define en la presente. El término "N-amido", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(=O)NH-, siendo R como se define en la presente. El término "acilamino", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, incluye un grupo acilo unido al resto matriz a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino (CH₃C(O)NH-).

- 20 El término "amino," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a -NRR', en el que R y R' se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar, a su vez, opcionalmente sustituido. Además, R y R' pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo, y cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

- 30 El término "arilo," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos sistemas de anillos policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" incluye grupos aromáticos, tales como fenilo, naftilo, antraceno, y fenantrilo.

Los términos "arilalquenilo" o "aralquenilo," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo alquenilo.

Los términos "arilalcoxi" o "aralcoxi," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo alcoxi.

- 35 Los términos "arilalquilo" o "aralquilo," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo alquilo.

Los términos "arilaquinilo" o "aralquinilo," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo arilo unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo alquinilo.

- 40 Los términos "arilalcanoilo" o "aralcanoilo" o "aroilo," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo acilo derivado de un ácido alcancarboxílico sustituido con arilo, tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinnamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinnamoilo, y similares.

El término "ariloxi", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula matriz a través de un oxígeno.

- 45 Los términos "benzo" y "benz," tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren al grupo divalente C₆H₄= derivado del benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y benzimidazol.

El término "carbamato," tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto de la molécula matriz a través del extremo de nitrógeno o de ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido según se define en la presente.

- 50 El término "O-carbamilo", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', siendo R y R' como se define en la presente.

El término "N-carbamilo", tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo a ROC(O)NR', siendo R y R' como se define en la presente.

El término “carbonilo,” tal como se emplea en la presente, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y cuando está en combinación es un grupo -C(O)-.

Los términos “carboxilo” o “carboxi,” tal como se emplean en la presente, se refieren a -C(O)OH o al correspondiente anión “carboxilato”, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo RC(O)O-, siendo R como se define en la presente. Un grupo “C-carboxi” se refiere a grupos -C(O)OR, siendo R como se define en la presente.

El término “ciano,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a -CN.

El término “cicloalquilo” o, como alternativa, “carbociclo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado, en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12 átomos de carbono como miembros del anillo y que opcionalmente puede ser un sistema de anillos benzocondensado que está opcionalmente sustituido según se define en la presente. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. “Bicíclico” y “tricíclico”, tal como se emplean en la presente, pretenden incluir ambos sistemas de anillos fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como de tipo multicíclico (multicéntricos) saturados o parcialmente insaturados. Este último tipo de isómero se ejemplifica, en general, por biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano, y biciclo[3,2,1]octano.

El término “éster,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que conecta dos restos unidos por sus átomos de carbono.

El término “éter,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que conecta dos restos unidos por sus átomos de carbono.

Los términos “halo” o “halógeno,” tal como se emplean en la presente, solos o en combinación, se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalcoxi,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto de la molécula matriz a través de un átomo de oxígeno.

El término “haloalquilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado definido anteriormente, en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por un halógeno. De modo específico, incluye grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo. Los grupos dihalo- y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquilenos” se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

El término “heteroalquilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado estable de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico, o sus combinaciones, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número mencionado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos de O, N, y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

El término “heteroarilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 7 miembros, o un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico condensados, o un sistema de anillos tricíclico en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, y contiene al menos un átomo seleccionado de O, S, y N. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también incluyen grupos policíclicos condensados, en los que los anillos heterocíclicos están condensados con anillos de arilo, en los que los anillos de heteroarilo están condensados con otros anillos de heteroarilo, en los que los anillos de heteroarilo están condensados con anillos de heterocicloalquilo, o en los que los anillos de heteroarilo están condensados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos “heterocicloalquilo” y, de modo intercambiable, “heterociclo,” tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el que cada uno de dichos heteroátomos puede elegirse independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros del anillo en cada anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros del anillo en cada anillo. En ciertas otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros del anillo en cada anillo. “Heterocicloalquilo” y “heterociclo” pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros del anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos carbocíclicos condensados y benzocondensados; además, ambos términos también incluyen sistemas en los que el anillo de heterociclo está condensado con un grupo arilo, según se define en la presente, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos, a menos que se prohíba específicamente.

El término “hidrazinilo”, tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace sencillo, es decir, -N-N-.

El término “hidroxi,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a -OH.

El término “hidroxialquilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto de la molécula matriz a través de un grupo alquilo.

El término “imino,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término “iminohidroxi,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

La expresión “en la cadena principal” se refiere a la cadena de átomos de carbono contigua o adyacente más larga que comienza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente.

El término “isocianato” se refiere a un grupo -NCO.

El término “isotiocianato” se refiere a un grupo -NCS.

La expresión “cadena lineal de átomos” se refiere a la cadena de átomos lineal más larga seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término “inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, si no se define específicamente de otro modo, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ambos inclusive.

La expresión “arilo inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, significa fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido según se proporciona.

La expresión “heteroalquilo inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado estable de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico, o sus combinaciones, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en uno a seis átomos, en el que uno a tres pueden ser heteroátomos elegidos de O, N, y S, y el resto de los átomos son carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior o terminal del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

La expresión “heteroarilo inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, significa 1) un heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros del anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos seleccionados de O, S, y N, o 2) un heteroarilo bicíclico, en el que cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros del anillo, comprendiendo entre ellos de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S, y N.

La expresión “cicloalquilo inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros del anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

La expresión “heterocicloalquilo inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, significa

un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros del anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos seleccionados de O, S, y N. Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.

5 La expresión “amino inferior,” tal como se emplea en la presente, por sí sola o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en el que R y R' se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, el R y R' del grupo amino inferior pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 El término “mercaptilo”, tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo $RS-$, siendo R como se define en la presente.

El término “nitro,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a $-NO_2$.

Los términos “oxi” u “oxa,” tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a $-O-$.

El término “oxo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a $=O$.

15 El término “perhaloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término “perhaloalquilo”, tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

20 Los términos y la expresión “sulfonato,” “ácido sulfónico,” y “sulfónico,” tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren al grupo $-SO_3H$ y su anión, puesto que se emplea el ácido sulfónico en la formación de sales.

El término “sulfanilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a $-S-$.

El término “sulfínilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a $-S(O)-$.

El término “sulfonilo,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a $-S(O)_2-$.

25 El término “N-sulfonamido” se refiere a un grupo $RS(=O)_2NR'-$, siendo R y R' como se define en la presente.

El término “S-sulfonamido” se refiere a un grupo $-S(=O)_2NRR'$, siendo R y R' como se define en la presente.

Los términos “tia” y “tio,” tal como se emplean en la presente, por sí solos o en combinación, se refieren a un grupo $-S-$ o un éter en el que el oxígeno está reemplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, concretamente sulfínilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

30 El término “tiol,” tal como se emplea en la presente, por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo $-SH$.

El término “tiocarbonilo,” tal como se emplea en la presente, cuando está solo incluye tioformilo $-C(S)H$ y cuando está en combinación es un grupo $-C(S)-$.

El término “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $ROC(S)NR'-$, siendo R y R' como se define en la presente.

El término “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$, siendo R y R' como se define en la presente.

35 El término “tiocianato” se refiere a un grupo $-CNS$.

Cualquier definición en la presente puede emplearse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquiera de estas definiciones es el que se une a la molécula matriz. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representa un grupo alquilo unido a la molécula matriz a través de un grupo amido, y el término alcoxi alquilo representa un grupo alcoxi unido a la molécula matriz a través de un grupo alquilo.

40

Cuando un grupo se define como “inexistente,” esto significa que dicho grupo está ausente.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo “opcionalmente sustituido” pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto de grupos indicados en particular, por sí solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano,

45

5 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior, y urea inferior. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que incluye de cero a tres heteroátomos, por ejemplo, que forman metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), totalmente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre totalmente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃). Cuando los sustituyentes se indican sin descripción en cuanto a la sustitución, se incluyen las formas sustituidas y no sustituidas. Cuando un sustituyente se indica como “sustituido,” se pretende indicar específicamente la forma sustituida. Además, pueden definirse diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto concreto, si es necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, y a menudo aparece inmediatamente después de la expresión “opcionalmente sustituido con.”

15 El término R o el término R', cuando aparece por sí solo y sin una indicación numérica, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un resto elegido de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que estos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos, según se define en la presente. Cuando un grupo R presenta o no una indicación numérica, debe entenderse que cada grupo R, que incluye R, R' y Rⁿ, en el que n = (1, 2, 3, . . . n), cada sustituyente y cada término son independientes entre sí en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición cada vez que aparece es independiente de la definición de cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán también que ciertos grupos pueden estar unidos a la molécula matriz o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo según se indique. Así, y solo como ejemplo, un grupo asimétrico, tal como -C(O)N(R)-, puede estar unido al resto matriz a través del carbono o del nitrógeno.

25 Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en la presente. Estos centros se indican con los símbolos “R” o “S,” dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención incluye todas las formas isómeras estereoquímicas, que incluyen las formas diastereómeras, enantiómeras y epímeras, así como los d-isómeros y los l-isómeros, y sus mezclas. Pueden prepararse los estereoisómeros individuales de los compuestos de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros quirales, o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de una separación, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de una estereoquímica concreta están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como sus mezclas apropiadas. Además, los compuestos pueden existir como tautómeros; la invención incluye todas las isómeros tautoméricos. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma no solvatada y en forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares.

40 En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término “enlace” se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple, a menos que se indique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en el dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

45 El término “enfermedad”, tal como se emplea en la presente, pretende ser sinónimo, en general, y se emplea de modo intercambiable con los términos “trastorno” y “afección” (como en un trastorno médico), ya que todos reflejan una condición anómala del cuerpo humano o animal o de una de sus partes, que dificulta el funcionamiento normal, se manifiesta generalmente por medio de señales y síntomas distintivos, y provoca que el ser humano o el animal tenga una menor duración o calidad de vida.

50 La expresión “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Esta administración incluye la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que incluya una proporción fija de ingredientes activos, o en múltiples cápsulas distintas para cada ingrediente activo. Además, esta administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial.

55 En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o los trastornos descritos en la presente.

60 El término “inhibición” (y, por extensión, “inhibidor”), tal como se emplea en la presente, incluye todas las formas de inhibición de una proteína funcional (enzima, quinasa, receptor, canal, etc., por ejemplo), que incluyen el antagonismo neutro, el agonismo inverso, la inhibición competitiva, y la inhibición no competitiva (tal como la inhibición alostérica). La inhibición puede mencionarse en términos de una IC₅₀, definida a continuación. Los compuestos descritos en la presente pueden ser antagonistas alostéricos de H₄R que no sean competitivos con la

histamina. Además, los compuestos descritos en la presente pueden ser agonistas en una especie y antagonistas en otra. Los métodos son conocidos en la técnica, se describen en la presente y pueden ser adaptados por los expertos en la técnica para determinar si un compuesto es, por ejemplo, un antagonista de H₄R adecuado en una especie de interés.

5 En ciertas realizaciones, en la presente se emplea “inhibidor de H₁R” para indicar un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto al receptor de tipo 1 de histamina de no más de aproximadamente 100 μM, y más generalmente no más de aproximadamente 50 μM, medido en los ensayos basados en células de receptores de histamina *in vitro* descritos en general a continuación.

10 De modo similar, en la presente se emplea “inhibidor de H₃R” para indicar un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto al receptor de tipo 3 de histamina de no más de aproximadamente 100 μM, y más generalmente no más de aproximadamente 50 μM, medido en los ensayos basados en células de receptores de histamina *in vitro* descritos en general a continuación.

15 También de modo similar, en la presente se emplea “inhibidor de H₄R” para indicar un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto al receptor de tipo 4 de histamina de no más de aproximadamente 100 μM, y más generalmente no más de aproximadamente 50 μM, medido en los ensayos basados en células de receptores de histamina *in vitro* descritos en general a continuación.

20 En la presente se emplea “inhibidor de H₁/H₄” para indicar un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto al receptor de tipo 1 de histamina y al receptor de tipo 4 de histamina de no más de aproximadamente 100 μM, y más generalmente no más de aproximadamente 50 μM, medido en los ensayos basados en células de receptores de histamina *in vitro* descritos en general a continuación; no es necesario que la cantidad de inhibición sea equivalente en cada receptor, pero no debe ser insignificante.

25 En ciertas realizaciones, tales como, por ejemplo en el caso de un protocolo de ensayo de unión de ligandos *in vitro*, la “IC₅₀” es la concentración de compuesto requerida para desplazar un ligando natural o un patrón de referencia hasta un nivel semimáximo. En otras realizaciones, tales como, por ejemplo en el caso de ciertos protocolos celulares o *in vivo* que tienen una lectura funcional, la “IC₅₀” es la concentración de compuesto que reduce la actividad de una proteína funcional (por ejemplo, H₁R y/o H₄R) hasta un nivel semimáximo. En cualquiera de estos escenarios, también puede emplearse el término “EC₅₀”. *In vitro* o *in vivo*, “EC₅₀” se refiere a la concentración de un compuesto necesaria para lograr la mitad del efecto máximo en un ensayo o protocolo, generalmente comparado con un patrón de referencia.

30 Se ha descubierto que ciertos compuestos descritos en la presente presentan actividad inhibitoria contra H₄R. En ciertas realizaciones, los compuestos mostrarán una IC₅₀ con respecto a H₄R de no más de aproximadamente 10 μM; en otras realizaciones, los compuestos mostrarán una IC₅₀ con respecto a H₄R de no más de aproximadamente 5 μM; en otras realizaciones, los compuestos mostrarán una IC₅₀ con respecto a H₄R de no más de aproximadamente 1 μM; en otras realizaciones, los compuestos mostrarán una IC₅₀ con respecto a H₄R de no más de aproximadamente 200 nM, medida en el ensayo de H₄R descrito en la presente.

35 La expresión “terapéuticamente eficaz” pretende calificar la cantidad de ingredientes activos empleados en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno. Esta cantidad logrará el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

40 La expresión “terapéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas bipolares, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación ni respuestas alérgicas indebidas, presentan una proporción de beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto.

45 Tal como se emplea en la presente, la referencia al “tratamiento” de un paciente incluye la profilaxis. El término “paciente” significa todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

50 El término “profármaco” se refiere a un compuesto que se vuelve más activo *in vivo*. Ciertos compuestos descritos en la presente también pueden existir como profármacos, tal como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza, 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son formas estructuralmente modificadas del compuesto que pueden sufrir con facilidad cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por medio de métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en el depósito de un parche transdérmico con un reactivo químico o enzima adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco de origen. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para la administración oral, mientras que el fármaco de origen no lo está. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas frente al fármaco de origen. En la técnica se conoce una amplia diversidad de derivados de

55

profármacos, tales como los que se basan en la ruptura hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Otros ejemplos incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

5 Los compuestos descritos en la presente pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos listados anteriormente en forma de sales, que incluyen sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales de adición de ácidos normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación y la purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, remítase a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich., Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

15 La expresión "sal terapéuticamente aceptable," tal como se emplea en la presente, representa sales o formas bipolares de los compuestos descritos en la presente que son solubles o dispersables en agua o en aceite y terapéuticamente aceptables según se define en la presente. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o de modo separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, methansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-
20 toluensulfonato (p-tosilato), y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse mediante coordinación de los
25 compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente y similares.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicas, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y *N,N*-dibenciletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Aunque es posible administrar los compuestos de la presente invención como el producto químico bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente, o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas o solvatos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para ellos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de esta. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden utilizarse como adecuados y como se entiende en la técnica, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para la administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucósica, transdérmica, rectal y tópica (que incluye dermal, bucal, sublingual, ocular, intranasal, e intraocular), aunque la vía de administración más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Generalmente, estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, profármacos o solvatos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación,

de modo uniforme e íntimo, el ingrediente activo con los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, que contienen cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como una inyección en embolada, un electuario o una pasta.

10 Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras fabricadas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo el ingrediente activo en una máquina adecuada en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con ligantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos pueden estar opcionalmente revestidos o marcados y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en su interior. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga, tal como lactosa, ligantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además pueden añadirse estabilizantes. Los núcleos de las grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este objetivo pueden utilizarse disoluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o a los revestimientos de las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

30 Los ejemplos de cargas o diluyentes para su uso en formulaciones farmacéuticas orales, tales como cápsulas y comprimidos incluyen, sin limitación, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina (MCC), celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros, tales como poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa. Las cargas pueden tener moléculas de disolvente complejadas, tal como es el caso en el que la lactosa empleada es lactosa monohidrato. Las cargas también pueden estar patentadas, como es el caso de la carga PROSOLV® (disponible en JRS Pharma). PROSOLV es una celulosa microcristalina silicificada opcionalmente de alta densidad patentada, compuesta de 98% de celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal. La silicificación de la celulosa microcristalina se logra a través de un proceso patentado, que produce una asociación íntima entre el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina. ProSolv está disponible en diferentes calidades basadas en el tamaño de partícula, y es un polvo granular o fino, blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, acetona, etanol, tolueno y ácidos diluidos y en una disolución 50 g/l de hidróxido de sodio.

40 Los ejemplos de disgregantes para su uso en las formulaciones farmacéuticas orales, tales como cápsulas y comprimidos incluyen, sin limitación, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sodio, povidona, crospovidona (polivinilpolipirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, almidón, almidón pregelatinizado, y alginato de sodio.

45 Además pueden utilizarse deslizantes y lubricantes en las formulaciones farmacéuticas orales para asegurar una mezcla uniforme de los excipientes tras el mezclado. Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y estearato de cinc. Los ejemplos de deslizantes incluyen, sin limitación, dióxido de silicio (SiO₂), talco, almidón de maíz y poloxámeros. Los poloxámeros (o LUTROL®, disponible en the BASF Corporation) son copolímeros en bloque A-B-A en los que el segmento A es un homopolímero de polietilenglicol hidrófilo y el segmento B es un homopolímero de polipropilenglicol hidrófobo.

50 Los ejemplos de ligantes de comprimidos incluyen, sin limitación, goma arábica, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa sodio, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolividona, metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

60 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, una inyección en embolada o una infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma

de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos u acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, en viales y ampollas selladas y pueden conservarse en forma de polvo o un estado liofilizado que solo requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, disolución salina o agua apirógena estéril, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección improvisada a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles no acuosas (oleosas) y acuosas de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos también pueden formularse como una preparación "depot" (de liberación lenta). Estas formulaciones de acción a largo plazo pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante una inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos para chupar, pastillas o geles formulados de la manera convencional. Estas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante una administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente de modo externo a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto al oído, ojo y nariz, de modo que el compuesto no entra significativamente en la corriente sanguínea. Por contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hacia el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, del 0,001% al 10% en p/p (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender tanto como 10% en p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos del 5% en p/p. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender del 2% en p/p al 5% en p/p. En otras realizaciones, puede comprender del 0,1% al 2% en p/p de la formulación.

Las formulaciones oftálmicas, óticas y nasales tópicas descritas en la presente pueden comprender excipientes además del ingrediente activo. Los excipientes que se emplean habitualmente en dichas formulaciones incluyen, pero no se limitan a agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que potencian la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Puede utilizarse cualquiera de una diversidad de excipientes en las formulaciones de la presente invención, que incluyen agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcanoles C1-C7, aceites vegetales o aceites mineral que comprenden del 0,5 al 5% de polímeros hidrosolubles no tóxicos, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma de karaya, goma de guar, goma de xantano, carragenina, agar y goma arábiga, derivados de almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropilalmidón, y también otros productos sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poli(vinil metil éter), poli(óxido de etileno), preferiblemente poli(ácido acrílico) reticulado y mezclas de estos productos. La concentración del excipiente, generalmente, es de 1 a 100.000 veces la concentración del ingrediente activo. En realizaciones preferidas, los excipientes que se van a incluir en las formulaciones generalmente se seleccionan basándose en que sean inertes hacia el componente de ingrediente activo de las formulaciones.

Con relación a las formulaciones oftálmicas, óticas y nasales, los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a manitol, dextrosa, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes

5 tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfatos, citratos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos), polisorbato 80, RLM 100, POE 20 cetil estearil éteres, tales como Procol® CS20, y poloxámeros, tales como Pluronic® F68. Las formulaciones pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la disolución o suspensión, tales como carboximetilcelulosa sodio, hipromelosa, celulosa microcristalina, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la formulación también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas, que incluyen, pero no se limitan a etanol, alcohol bencílico, polietilenglicol, alcohol feniletílico y glicerina.

10 Las formulaciones indicadas en la presente pueden comprender uno o más conservantes. Los ejemplos de dichos conservantes incluyen cloruro de benzalconio, éster del ácido p-hidroxibenzoico, perborato de sodio, clorita de sodio, alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina, tales como polihexametilbiguanida, perborato de sodio, policuaternio-1, aminoalcoholes, tales como AMP-95, o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la formulación puede autoconservarse de modo que no se necesario ningún agente conservante.

15 Para la administración oftálmica, ótica o nasal, la formulación puede ser una disolución, una suspensión o un gel. En aspectos preferidos, las formulaciones para la aplicación tópica al ojo o al oído están en una disolución o suspensión acuosa en forma de gotas. Las formulaciones para la aplicación tópica a la nariz en una disolución o suspensión acuosa están en forma de gotas, pulverizados o aerosoles. El término "acuoso" generalmente indica una formulación acuosa en la que la formulación tiene >50%, más preferiblemente >75% y en particular >90% en peso de agua. Estas gotas pueden administrarse desde una ampolla de dosis unitaria que preferiblemente puede ser estéril y así hacer que los componentes bacteriostáticos de la formulación sean innecesarios. Como alternativa, las gotas pueden administrarse desde una botella de múltiples dosis, que preferiblemente comprende un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación a medida que se administra, y estos dispositivos son conocidos en la técnica. Las formulaciones en disolución y suspensión pueden administrarse por vía nasal empleando un nebulizador. La administración intranasal como una disolución, una suspensión o un polvo seco también puede facilitarse mediante sistemas de aerosol basados en propelentes, que incluyen, pero no se limitan a propelentes con base de hidrofluoroalcano. Como alternativa, el ingrediente farmacéutico activo puede administrarse en forma de un polvo seco.

30 Para los trastornos oftálmicos, los componentes de la invención pueden administrarse al ojo como un gel concentrado o un vehículo similar, o como inserciones que pueden disolverse que se colocan bajo los párpados.

35 Las formulaciones descritas en la presente que están adaptadas para la administración tópica al ojo son preferiblemente isotónicas o ligeramente hipotónicas para combatir la hipertonicidad de las lágrimas provocada por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad que lleve la osmolalidad de la formulación a un nivel de 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg) o cercana a esta. Las formulaciones descritas en la presente en general tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferiblemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las formulaciones oftálmicas en general se formularán como disoluciones acuosas estériles.

40 En ciertas realizaciones oftálmicas, las composiciones descritas en la presente se formulan con uno o más sustitutos de las lágrimas. En la técnica se conoce una diversidad de sustitutos de las lágrimas y estos incluyen, pero no se limitan a polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol, y etilenglicol; polioles poliméricos, tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio e hidroxipropilcelulosa; dextranos, tales como dextrano 70; polímeros de vinilo, tales como poli(alcohol vinílico); y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Ciertas formulaciones descritas en la presente pueden utilizarse con lentes u otros productos oftálmicos.

45 Las formulaciones preferidas se preparan empleando un sistema tamponante que mantenga la formulación a un pH de aproximadamente 4,5 a un pH de aproximadamente 8. El pH de la formulación más preferido es de 5,5 a 7,5.

50 En realizaciones concretas, una formulación descrita en la presente se administra una vez diaria. Sin embargo, las formulaciones también pueden formularse para la administración a cualquier frecuencia de administración, que incluye una vez semanal, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces diarias, tres veces diarias, cuatro veces diarias, cinco veces diarias, seis veces diarias, ocho veces diarias, cada hora o cualquier frecuencia mayor. Esta frecuencia de dosificación también se mantiene durante una duración de tiempo variable, dependiendo del régimen terapéutico. La duración del régimen terapéutico concreto puede variar desde una dosificación puntual a un régimen que se extienda a lo largo de meses o años. Las formulaciones se administran a dosificaciones variables, pero las dosificaciones típicas son una a dos gotas en cada administración, o una cantidad comparable de un gel u otra formulación. Los expertos en la técnica están familiarizados con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

55 Los geles para la administración tópica o transdérmica pueden comprender, en general, una mezcla de disolventes volátiles, disolventes no volátiles y agua. En ciertas realizaciones, el componente de disolvente volátil del sistema disolvente tamponado puede incluir alcoholes de alquilo inferior (C1-C6), glicoles de alquilo inferior y polímeros de

glicol inferior. En otras realizaciones, el disolvente volátil es etanol. Se cree que el componente de disolvente volátil actúa como potenciador de la penetración y también produce un efecto refrescante sobre la piel a medida que se evapora. La porción de disolvente no volátil del sistema disolvente tamponado se selecciona de glicoles de alquileno inferior y polímeros de glicol inferior. En ciertas realizaciones se emplea el propilenglicol. El disolvente no volátil frena la evaporación del disolvente volátil y reduce la presión de vapor del sistema disolvente tamponado. La cantidad de este componente no volátil del disolvente, al igual que sucede con el disolvente volátil, se determina según el compuesto farmacéutico o fármaco que se está utilizando. Cuando en el sistema hay demasiado poco disolvente no volátil, el compuesto farmacéutico puede cristalizar debido a la evaporación del disolvente volátil, mientras que un exceso puede provocar una falta de biodisponibilidad debido a la mala liberación del fármaco de la mezcla disolvente. El componente de tampón en el sistema disolvente tamponado puede seleccionarse de cualquier tampón que se emplee habitualmente en la técnica; en ciertas realizaciones se emplea el agua. Una proporción habitual de ingredientes es aproximadamente 20% del disolvente no volátil, aproximadamente 40% del disolvente volátil, y aproximadamente 40% de agua. Existen varios ingredientes opcionales que pueden añadirse a la composición tópica. Estos incluyen, pero no se limitan a quelatantes y agentes gelificantes. Los agentes gelificantes apropiados pueden incluir, pero no se limitan a derivados de celulosa semisintéticos (tal como hidroxipropilmetilcelulosa) y polímeros sintéticos, polímeros de galactomanano (tales como guar y sus derivados) y agentes cosméticos.

Las lociones incluyen las que son adecuadas para la aplicación a la piel o al ojo. Una loción ocular puede comprender una disolución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y que puede prepararse mediante métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para refrescar la piel, tal como un alcohol o acetona y/o un hidratante, tal como glicerol o un aceite, tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, los ungüentos o las pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para la aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en una forma finamente dividida o en polvo, sola o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de una máquina adecuada, con una base oleosa o no oleosa. La base puede comprender hidrocarburos, tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural, tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; lanolina anhidra o sus derivados; o un ácido graso, tal como ácido esteárico u oleico, junto con un alcohol, tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado, tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o uno de sus derivados de polioxietileno. También pueden incluirse agentes suspensores, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos, tales como sílice silicácea, y otros ingredientes, tales como lanolina.

Las gotas o los pulverizados pueden comprender disoluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y, en ciertas realizaciones, incluyen un agente tensioactivo. La disolución resultante después puede aclararse mediante filtración, trasladarse a un recipiente adecuado que después se sella y se esteriliza mediante un autoclave o manteniéndola a 98-100 °C durante media hora. Como alternativa, la disolución puede esterilizarse mediante filtración y trasladarse al recipiente por medio de una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (al 0,002%), cloruro de benzalconio (al 0,01%) y acetato de clorhexidina (al 0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Las formulaciones para la administración tópica a la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen comprimidos para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos pueden administrarse de modo conveniente a partir de un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios convenientes para administrar un pulverizado en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado, tal como hidrofluoroalcano, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosimétrica. Como alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición en polvo seca, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse como una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases de blíster, a partir de los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, tal como se indica a continuación, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados concretamente en el texto anterior, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que estén relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los que son adecuados para la administración oral

o intranasal pueden incluir agentes aromatizantes.

5 Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg diarios. El intervalo de dosis para seres humanos adultos en general es de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener de modo conveniente una cantidad de uno o más compuestos que sea eficaz a esa dosificación o como un múltiplo de esta, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, de forma habitual aproximadamente de 10 mg a 200 mg.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedante tratado y de la vía de administración concreta.

10 Los compuestos pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, o mediante inyección. La cantidad concreta de compuestos administrada a un paciente será responsabilidad del médico encargado. El nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno concreto que se está tratando, y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

15 En ciertos casos, puede resultar apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos) en combinación con otro agente terapéutico. Solo como ejemplo, si uno de los efectos secundarios que sufre un paciente tras recibir uno de los compuestos de la presente es la hipertensión, entonces puede resultar apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo como ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, en sí mismo, el adyuvante puede tener solo un efecto terapéutico mínimo, pero, en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se ve potenciado). O, solo como ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentar administrando uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tenga un beneficio terapéutico. Solo como ejemplo, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente, puede lograrse un mayor beneficio terapéutico proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno o la afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente simplemente puede ser aditivo de los dos agentes terapéuticos, o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

20 Los ejemplos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la invención con antagonistas de H₁R, antagonistas de H₃R y/o corticosteroides intranasales. De forma específica, los ejemplos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la invención con antagonistas de H₁R, tales como acrivastina, alcaftadina, antazolina, azelastina, bromazina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, desloratidina, difenhidramina, difenilpiralina, ebastina, emedastina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levocetirizina, loratidina, metdilazina, mizolastina, prometazina, olopatadina, y triprolidina, o corticosteroides intranasales, tales como fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona y ciclesonida.

35 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente) pueden administrarse en cualquier orden e, incluso, de modo simultáneo. Si se administran de modo simultáneo, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma unificada única, o en múltiples formas (solo como ejemplo, como una única píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en múltiples dosis o ambos pueden administrarse como múltiples dosis. Si no se administran de modo simultáneo, el espacio de tiempo entre las múltiples dosis puede tener cualquier duración que varíe desde unos pocos minutos a cuatro semanas.

40 Así, en la presente también se describen métodos para tratar trastornos mediados por H₄R en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en el presente eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que sea conocido en la técnica. En un aspecto relacionado, ciertas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en la presente, en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por H₄R. Las enfermedades específicas que pueden ser tratadas por los compuestos, las composiciones y los métodos descritos en la presente incluyen la inflamación y enfermedades relacionadas, que incluyen enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos son útiles para tratar la artritis, que incluye, pero no se limita a artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriática, y artritis piogénica. Los compuestos también son útiles para tratar la osteoporosis y otros trastornos óseos relacionados.

Estos compuestos también pueden utilizarse para tratar trastornos gastrointestinales, tales como esofagitis de reflujo, diarrea, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable

y colitis ulcerosa. Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias superiores, tales como, pero sin limitarse a rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica no estacional, rinitis no alérgica aguda, rinitis no alérgica crónica, tríada de Sampter, rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia, poliposis nasal, rinitis atrófica, rinitis hipertrófica, rinitis membranosa, rinitis vasomotora, rinosinusitis, rinofaringitis crónica, rinoorrea, rinitis laboral, rinitis hormonal, rinitis inducida por fármacos, rinitis gustatoria, así como la inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística. Además, los compuestos descritos en la presente también son útiles en pacientes de trasplante de órganos, solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales.

Además, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para el tratamiento de la tendinitis, bursitis, trastornos relacionados con la piel, tales como psoriasis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y otras variantes de eccema, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, eccema seborreico, dermatitis eczematosa numular, dermatitis de autosensibilización, liquen simple crónico, dermatitis dishidrótica, neurodermatitis, dermatitis de estasis, urticaria ordinaria generalizada, urticaria alérgica aguda, urticaria alérgica crónica, urticaria autoinmunológica, urticaria idiopática crónica, urticaria inducida por fármacos, urticaria colinérgica, urticaria fría crónica, urticaria dermatográfica, urticaria solar, urticaria pigmentosa, mastocitosis, prurito agudo o crónico asociado con enfermedades y trastornos localizados en la piel o sistémicos, tales como pancreatitis, hepatitis, quemaduras, quemaduras solares y vitíligo.

Además, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar enfermedades respiratorias, que incluyen métodos terapéuticos empleados en medicina para prevenir y tratar una enfermedad o un trastorno respiratorio, que incluyen: trastornos asmáticos, que incluyen asma inducido por alérgenos, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por la contaminación, asma inducido por un resfriado, asma inducido por virus; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que incluyen bronquitis crónica con flujo de aire normal, bronquitis crónica con obstrucción de las vías respiratorias (bronquitis obstructiva crónica), enfisema, bronquitis asmática, y enfermedad bullosa; y otras enfermedades pulmonares que implican a la inflamación, que incluyen bronquiectasia por fibrosis quística, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, síndrome de insuficiente respiratoria aguda, neumonía, lesiones de aspiración o inhalación, embolia de grasas en el pulmón, inflamación de acidosis del pulmón, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, síndrome de aspiración perinatal, enfermedad de la membrana hialina, tromboembolia pulmonar aguda, reacciones de heparina-protamina, sepsis, estado asmático e hipoxia.

Los compuestos descritos en la presente también son útiles para tratar daños en los tejidos en enfermedades como enfermedades vasculares, periarteritis nodosa, tiroiditis, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de articulaciones neuromusculares, que incluyen miastenia grave, enfermedad de la materia blanca, que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hipersensibilidad, e hinchamiento después de una lesión.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades óticas y trastornos alérgicos óticos, que incluyen picor de la trompa de Eustaquio.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como trastornos alérgicos oftálmicos, que incluyen conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis vernal, y conjuntivitis papilar gigante, ojo seco, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, retinopatía diabética, degeneración de los ganglios retinianos, isquemia ocular, retinitis, retinopatías, uveitis, fotofobia ocular, e inflamación y dolor asociados con lesiones agudas en el tejido ocular. Los compuestos también pueden utilizarse para tratar la inflamación o el dolor, tal como después de una cirugía oftálmica, tal como una cirugía de cataratas y una cirugía refractiva. En realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención se emplean para tratar una enfermedad alérgica del ojo que se elige de conjuntivitis alérgica; conjuntivitis vernal; queratoconjuntivitis vernal; y conjuntivitis papilar gigante.

Los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar pacientes con dolor inflamatorio, tal como causalgia/distrofia simpática refleja (lesiones nerviosas), neuropatía periférica (que incluyen neuropatía diabética) y neuropatía de atrapamiento (síndrome del túnel carpiano). Los compuestos también son útiles para el tratamiento del dolor asociado con el herpes zoster agudo, la neuralgia postherpética (PHN), y los síndromes asociados al dolor, tales como dolor ocular. Las indicaciones del dolor incluyen, pero no se limitan a dolor como resultado de lesiones dérmicas y trastornos relacionados con el dolor, tales como alodinia táctil e hiperalgesia. El dolor puede ser somatogénico (nociceptor o neuropático), agudo y/o crónico.

Los presentes compuestos también pueden utilizarse en coterapias, parcial o completamente, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, tal como junto con esteroides, NSAID, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos descritos en la presente también pueden utilizarse para evitar daños tisulares cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacterianos o antivíricos.

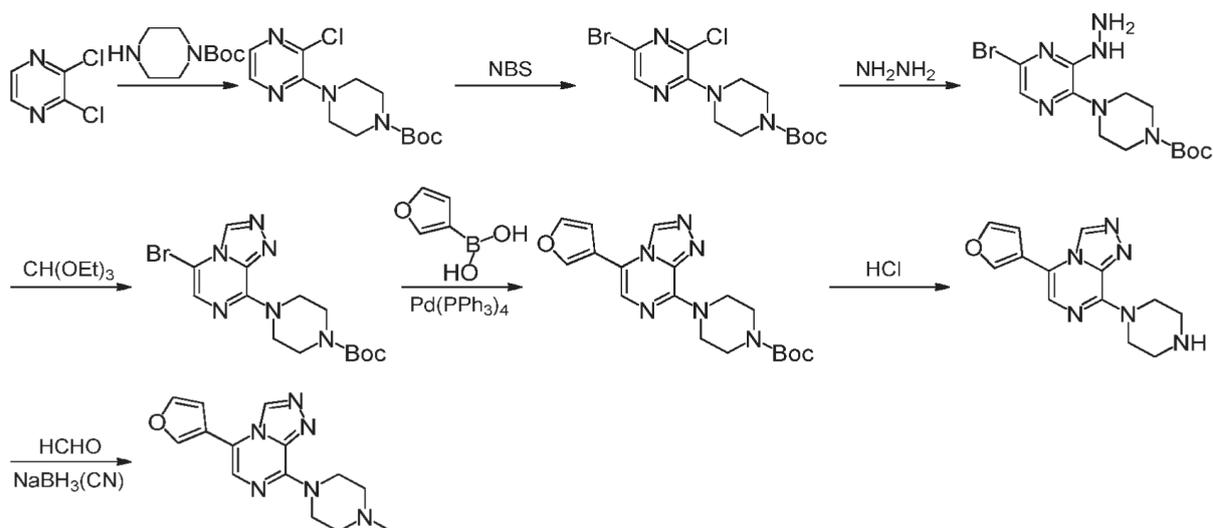
Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, ciertos compuestos y formulaciones descritos en la presente también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y

animales de granja, que incluyen mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidas incluyen caballos, perros y gatos.

Métodos para preparar compuestos y ejemplos

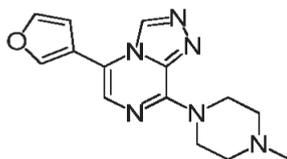
- 5 Los siguientes esquemas pueden utilizarse para practicar la presente invención. Los expertos en la técnica pueden adaptar los esquemas a la síntesis de compuestos distintos a los que se muestran específicamente. La invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica y/o como se muestra a continuación., y en los que los ejemplos 1 a 41 y 50 a 90 se proporcionan solo como referencia.

ESQUEMA 1

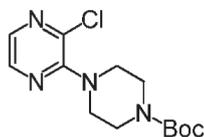


10

Ejemplo 1: 5-(furan-3-yl)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



Etapa 1

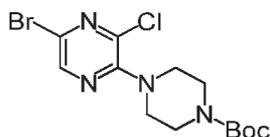


15 4-(3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 2,3-dicloropirazina (10,0 g, 67,1 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 134 mmol) y etanol (200 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 5%-10% en éter de petróleo para producir 14,0 g (70%) del producto como un sólido blanco.

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

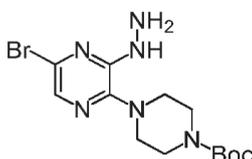
Etapa 2



4-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-(3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (13,5 g, 45,3 mmol), N-bromosuccinimida (10,48 g, 58,9 mmol) y CHCl_3 (150 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante la noche y se convirtió en una disolución transparente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 0-10% en éter de petróleo para producir 16,1 g (94%) del producto como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

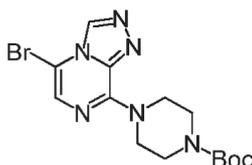
Etapa 3



10
15 4-(5-bromo-3-hidrazinilpirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (16,1 g, 42,6 mmol), hidrato de hidrazina (4,2 ml, 85,2 mmol) y etanol (200 ml). La disolución resultante se sometió a reflujo durante la noche. Una TLC indicó una conversión incompleta. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10% en éter de petróleo y después en metanol al 2% en diclorometano para producir 5,8 g (47%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 373 ($\text{M}+\text{H}^+$).

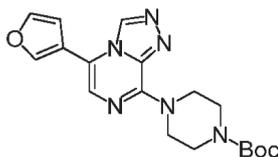
Etapa 4



20 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-hidrazinilpirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 20 mmol) y ortoformiato de trietilo (60 ml). La disolución resultante se calentó a 130 °C durante 3 h. Una TLC indicó una conversión completa. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con metanol al 2% en diclorometano para producir 5,3 g (69%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 383 ($\text{M}+\text{H}^+$).

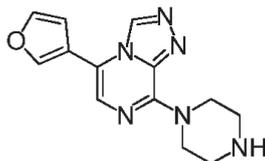
Etapa 5



4-(5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,08 mmol), ácido furan-3-ilborónico (349 mg, 3,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,312 mmol), Cs₂CO₃ (1,00 g, 3,12 mmol), 1,4-dioxano (11 ml) y agua (4 ml). La disolución resultante se calentó bajo una atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado se extrajo con más EtOAc (10 ml × 3). Las disoluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con metanol al 2% en diclorometano para producir 0,75 g (97%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 371 (M+H⁺).

Etapa 6

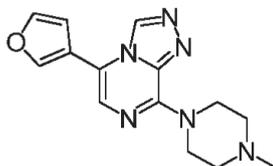


10

5-(furan-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-(furan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,35 mmol), diclorometano (1 ml) y HCl metanólico 2 M (10 ml). La disolución resultante se calentó a 20 °C durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol (10 ml) y se secó para producir 0,27 g (55%) de la sal HCl del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,25 (m, 4H). MS m/z: 271 (M+H⁺).

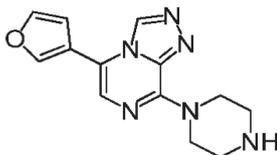
Etapa 7



20 5-(furan-3-yl)-8-(4-metilpiperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con la sal HCl de 5-(furan-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazina (350 mg, 1,14 mmol), formaldehído acuoso al 40% (20 ml), diclorometano (20 ml), metanol (20 ml) y cianoborohidruro de sodio (245 mg, 3,90 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante la noche. Después se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se recristalizó en diclorometano/éter etílico 1/5 (en v/v) para producir 0,16 g (49%) del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,41 (a, 4H), 2,59 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 285 (M+H⁺).

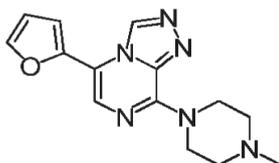
Ejemplo 2: 5-(furan-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



30

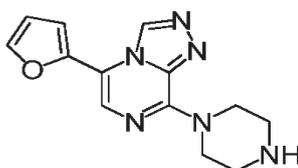
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 1, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,25 (m, 4H). MS m/z: 271 (M+H⁺).

Ejemplo 3: 5-(furan-2-yl)-8-(4-metilpiperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



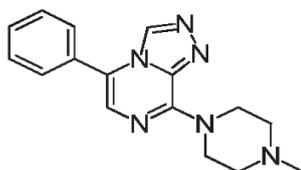
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido furan-2-ilborónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,25-9,23 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,71-6,99 (m, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 4,44 (a, 4H), 2,58 (a, 4H), 2,35 (s, 3H). MS m/z: 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 4: 5-(furan-2-il)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



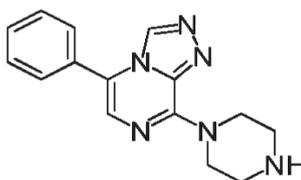
10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 3, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 9,32 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,24 (a, 4H), 3,35 (t, J = 5,2 Hz, 4H). MS m/z: 271 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



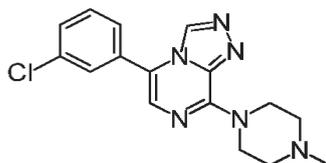
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido fenilborónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,85 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 4,42 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 295 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 6: 5-fenil-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

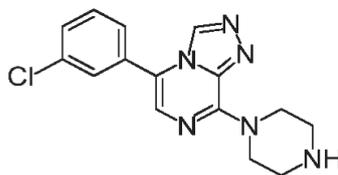


Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 5, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 9,10 (s, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,39 (m, 4H). MS m/z: 281 ($\text{M}+\text{H}^+$).

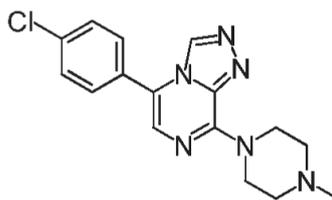
20 **Ejemplo 7: 5-(3-clorofenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**



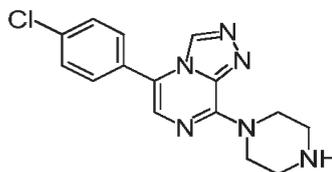
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (3-clorofenil)borónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,84 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 4,45 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 329 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8: 5-(3-clorofenil)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

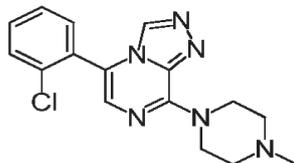
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 7, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 9,01 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,33 (m, 4H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo 9: 5-(4-clorofenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

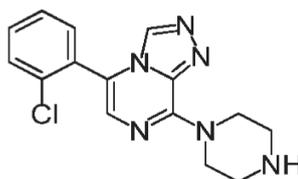
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (4-clorofenil)borónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,81 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 4,43 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 329 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Ejemplo 10: 5-(4-clorofenil)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 9, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 8,99 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11: 5-(2-clorofenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

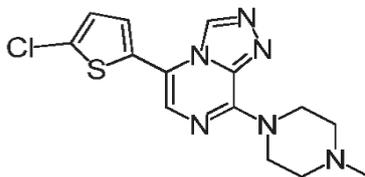
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (2-clorofenil)borónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). MS m/z: 329 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 12: 5-(2-clorofenil)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

20 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 11, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz,

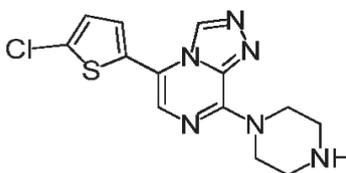
D₂O) δ: 8,73 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,37 (m, 4H). MS m/z: 315 (M+H⁺).

Ejemplo 13: 5-(5-clorotiofen-2-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



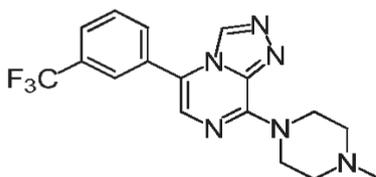
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (5-clorotiofen-2-il)borónico substituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,97 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,44 (a, 4H), 2,58 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 335 (M+H⁺).

Ejemplo 14: 5-(5-clorotiofen-2-il)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



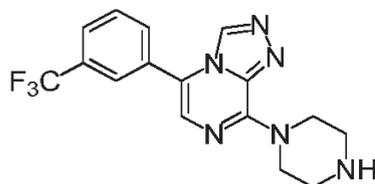
- 10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 13, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,52 (a, 4H), 3,25 (a, 4H). MS m/z: 321 (M+H⁺).

Ejemplo 15: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



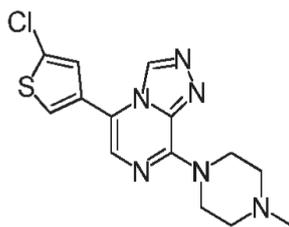
- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico substituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 363 (M+H⁺).

Ejemplo 16: 8-(piperazin-1-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



- 20 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 15, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,08 (s, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,40 (m, 4H). MS m/z: 349 (M+H⁺).

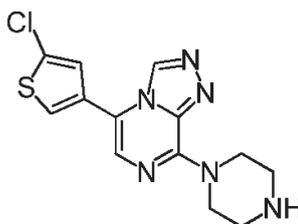
Ejemplo 17: 5-(5-clorotiofen-3-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido (5-clorotiofen-3-il)borónico, que se preparó a partir del ácido tiofen-3-ilborónico y N-clorosuccinimida, tal como se describe a continuación, sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,87 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,56 (a, 4H), 2,60 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 335 ($\text{M}+\text{H}^+$).

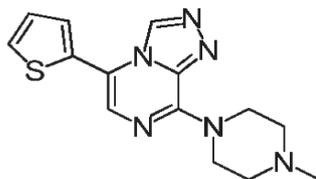
10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con ácido tiofen-3-ilborónico (1,0 g, 7,8 mmol), N-clorosuccinimida (1,26 g, 9,4 mmol) y THF (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante la noche. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:10). Tratamiento: el disolvente se evaporó para producir 1,1 g de un aceite amarillo (3 manchas mediante TLC), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 18: 5-(5-clorotiofen-3-il)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



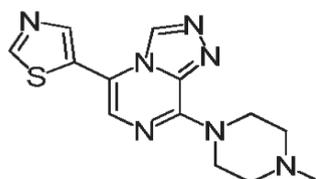
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 17, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,87 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,38 (a, 4H), 3,05 (t, J = 5,1 Hz, 4H). MS m/z: 321 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 19: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido tiofen-2-ilborónico sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,02 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,44 (a, 4H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

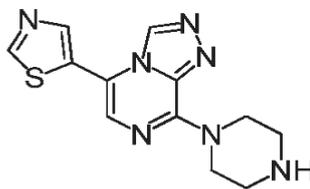
Ejemplo 20: 5-(8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)tiazol



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el 5-(tributilestanil)tiazol (referencia para el acoplamiento de Stille: documento US2010/120741 A1, ejemplo 88) sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,94 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,12 (d, J

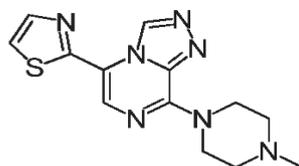
= 0,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,46 (a, 4H), 2,60 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 302 (M+H⁺).

Ejemplo 21: 5-(8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)tiazol



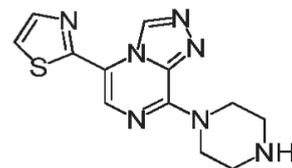
5 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 20, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,27-9,23 (m, 1H), 9,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 4H), 3,38 (t, J = 5,7 Hz, 4H). MS m/z: 288 (M+H⁺).

Ejemplo 22: 2-(8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)tiazol



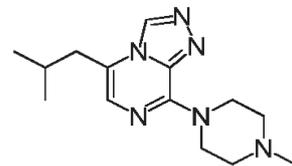
10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto que el 2-(tributilestanil)tiazol (referencia para el acoplamiento de Stille: documento US2010/120741 A1, ejemplo 88) sustituyó al ácido furan-3-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,51 (a, 4H), 2,60 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 302 (M+H⁺).

Ejemplo 23: 2-(8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-il)tiazol



15 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 22, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,95 (s, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 4H), 3,37 (t, J = 5,4 Hz, 4H). MS m/z: 288 (M+H⁺).

Ejemplo 24: 5-isobutil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



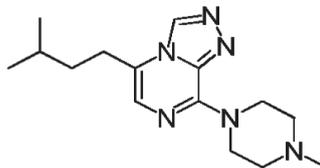
20 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 1, excepto la etapa 5 de esa ruta, que se describe a continuación. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,98 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS m/z: 275 (M+H⁺).

25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140,3 mg, 0,20 mmol) y tolueno (8 ml) bajo una atmósfera de N₂. A lo anterior se le inyectó una disolución 2 M de bromuro de isobutilcinc(II) en THF (10,4 ml, 5,2 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 20 °C durante 0,5 h y después a 100 °C durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado se extrajo con más EtOAc (10 ml × 3). Las disoluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución

30

rápida sobre gel de sílice con metanol al 2% en diclorometano para producir 0,30 g (64%) de 4-(5-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z: 361 (M+H⁺).

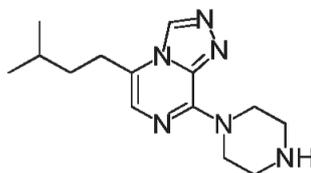
Ejemplo 25: 5-isopentil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, excepto la etapa 5 de esa ruta, que se describe a continuación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS m/z: 289 (M+H⁺).

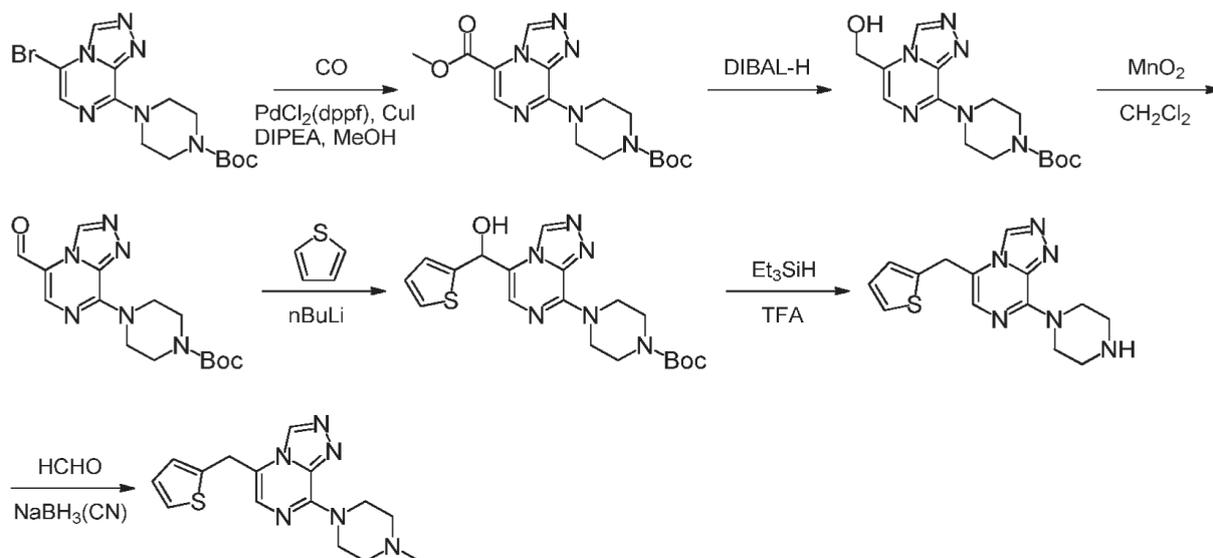
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,61 mmol), ácido isopentilborónico (484 mg, 4,18 mmol), Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,261 mmol), K₂CO₃ 2 M acuoso (2,6 ml, 5,2 mmol) y tolueno (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó bajo una atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado se extrajo con más EtOAc (10 ml × 3). Las disoluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con metanol al 2% en diclorometano para producir 0,43 g (44%) de 4-(5-isopentil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z: 375 (M+H⁺).

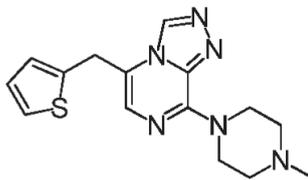
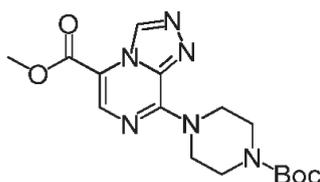
Ejemplo 26: 5-isopentil-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



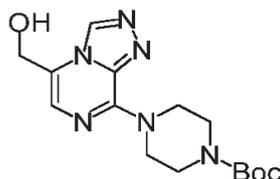
- 20 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 25, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,40 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS m/z: 275 (M+H⁺).

ESQUEMA 2

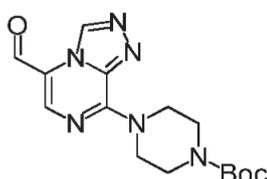


Ejemplo 27: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina*Etapa 1*5 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-carboxilato de metilo

Un recipiente de presión de 300 ml se cargó con 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 1, etapas 1-4, 10,0 g, 26 mmol), CuI (1,5 g, 7,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,4 g, 7,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (10 ml) y MeOH (100 ml). El recipiente se cargó con monóxido de carbono (3,5 bares) y la mezcla de reacción se agitó de modo magnético a 100 °C durante 12 h. Tratamiento: después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente se abrió el recipiente. La disolución de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 2% en CH₂Cl₂ para producir 7,0 g (73%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 363 (M+H⁺).

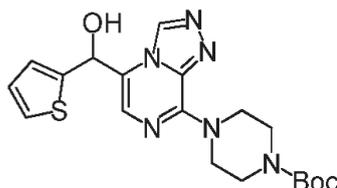
15 *Etapa 2*20 4-(5-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se cargó con 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-5-carboxilato de metilo (3,0 g, 8,3 mmol) y CH₂Cl₂ seco (30 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,5 M en tolueno (11 ml, 16,5 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h más y después se extinguió mediante la adición lenta de metanol (10 ml). La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con éter etílico (100 ml × 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 3% en CH₂Cl₂ para producir 1,4 g (50%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 335 (M+H⁺).

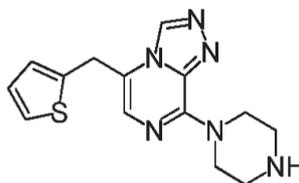
25 *Etapa 3*

4-(5-formil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

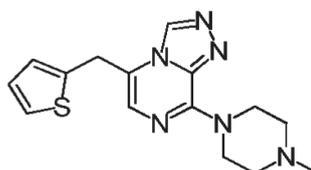
- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 4-(5-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,90 mmol) y CH₂Cl₂ seco (20 ml). A lo anterior se le añadió MnO₂ activado (0,23 g, 2,6 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 0,26 g (87%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 333 (M+H⁺).

Etapa 44-(5-(hidroxi(tiofen-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se cargó con tiofeno (0,63 g, 7,5 mmol) y éter etílico seco (10 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de nBuLi (2,5 M en hexano, 3 ml, 7,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de 4-(5-formil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a esa temperatura. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h, y después se extinguió mediante la adición
15 lenta de metanol (10 ml). La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con éter etílico (100 ml × 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1% en CH₂Cl₂ para producir 0,90 g (72%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 417 (M+H⁺).

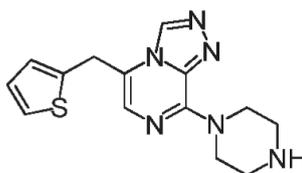
20 *Etapa 5*8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

- 25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(5-(hidroxi(tiofen-2-il)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 0,96 mmol) y CF₃COOH (10 ml). A lo anterior se le añadió trietilsilano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se mezcló con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 2% en CH₂Cl₂ para producir 0,20 g (69%) del producto como un sólido blanco. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con
30 una disolución de HCl metanólica. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,07 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,39 (a, 6H), 3,42 (m, 4H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

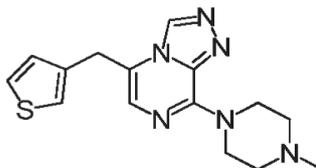
Etapa 6

8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

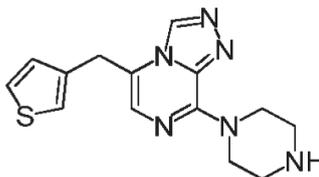
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,26 g, 0,87 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), MeOH (10 ml), HCHO acuoso al 40% (2 ml) y NaBH₃(CN) (0,17 g, 2,6 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-5% en CH₂Cl₂ para producir 0,18 g (69%) del producto como un sólido amarillo. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con una disolución de HCl metanólica. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,01 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,08 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,63-3,49 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). MS m/z: 315 (M+H⁺).

Ejemplo 28: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 27, etapa 5. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,07 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,39 (a, 6H), 3,42 (m, 4H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

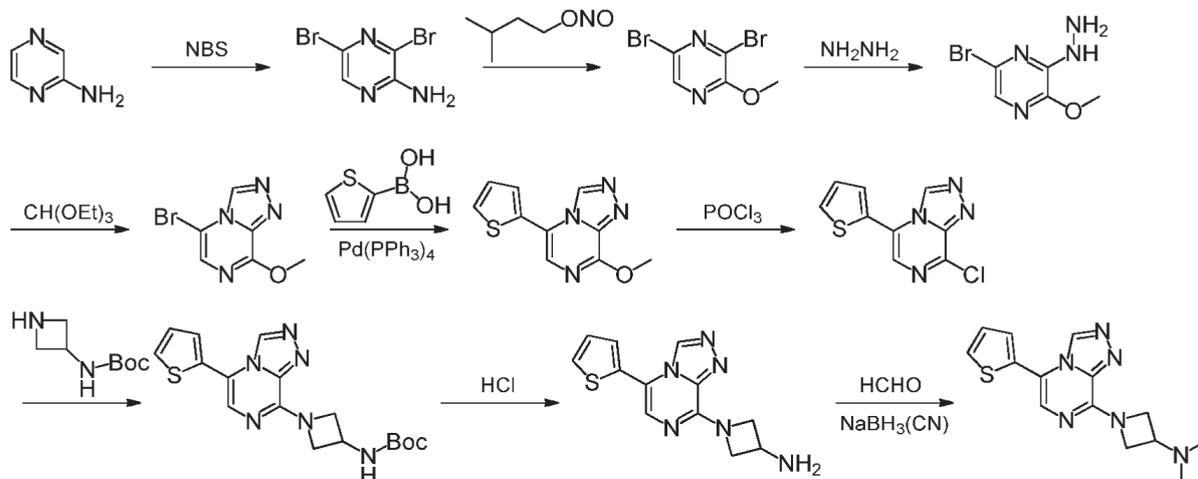
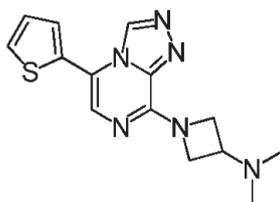
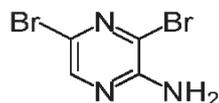
Ejemplo 29: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 27, excepto que el 3-bromotiofeno substituyó al tiofeno en la etapa 4 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,04 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,12 (a, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,76-3,62 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H). MS m/z: 315 (M+H⁺).

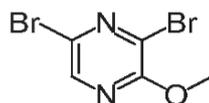
Ejemplo 30: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 29, etapa 5. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,09 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,4 Hz, 4H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

ESQUEMA 3

**Ejemplo 31: N,N-dimetil-1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidina-3-amina**5 *Etapa 1*3,5-dibromopirazin-2-amina

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l se cargó con pirazin-2-amina (20 g, 0,21 mol), DMSO (600 ml) y agua (15 ml). A lo anterior se le añadió en porciones N-bromosuccinimida (77,9 g, 0,44 mol) mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida con EtOAc/éter de petróleo 1:10 para producir 18 g (34%) del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H), 4,72 (a, 2H).

Etapa 2

15

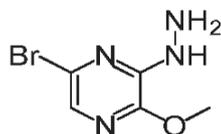
3,5-dibromo-2-metoxipirazina

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,0 g, 4,0 mmol), metanol (10 ml), HCl metanólico (2,5 M, 0,32 ml, 0,80 mmol) e isoamilnitrilo (1,6 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Una TLC indicó una conversión completa. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de

20

resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo 1:20 para producir 0,50 g (47%) del producto como un cristal blanco. MS m/z: 267 (M+H⁺).

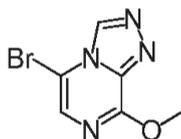
Etapa 3



5 **5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (0,50 g, 1,9 mmol), hidrato de hidrazina (0,47 g, 9,4 mmol) y etanol (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. Una TLC indicó una conversión completa. Tratamiento: la disolución de reacción se concentró al vacío para producir 0,5 g (bruto) del producto como un sólido marrón, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

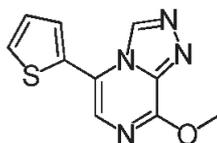
10 **Etapa 4**



5-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina (0,5 g bruto, aproximadamente 1,9 mmol) y ortoformiato de trietilo (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante la noche. Una TLC indicó una conversión completa. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con metanol/diclorometano 1:50 para producir 0,28 g (66% para dos etapas) del producto como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,18 (s, 3H). MS m/z: 229 (M+H⁺).

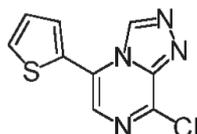
Etapa 5



20 **8-metoxi-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina**

25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,25 g, 1,1 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (280 mg, 2,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (190 mg, 0,16 mmol), Cs₂CO₃ (530 mg, 1,6 mmol), 1,4-dioxano (11 ml) y agua (4 ml). La disolución resultante se calentó bajo una atmósfera de N₂ a 100 °C durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado se extrajo con más EtOAc (10 ml × 3). La disoluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con metanol/diclorometano 1:50 para producir 0,25 g (99%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 233 (M+H⁺).

30 **Etapa 6**

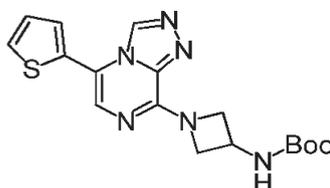


8-cloro-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 8-metoxi-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,30 g, 1,3 mmol) y POCl_3 (3 ml). La mezcla se calentó a 130 °C durante la noche. Una TLC indicó una conversión completa.

- 5 Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió cuidadosamente en hielo y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo 1:5 para producir 0,23 g (75%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 237 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 *Etapa 7*

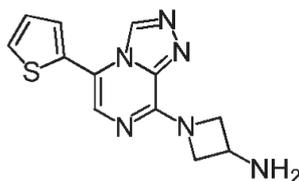


1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 8-cloro-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,25 g, 1,1 mmol), azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (540 mg, 3,1 mmol) y etanol (5 ml). La disolución resultante se sometió a reflujo durante la noche. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo 1:2 y después con metanol/diclorometano 1:50, para producir 130 mg (33%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 373 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Etapa 8

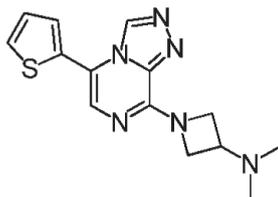


20 1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,35 mmol), diclorometano (1 ml) y HCl metanólico 3 M (6 ml). La disolución resultante se calentó a 20 °C durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico (5 ml) y se secó para producir 80 mg (74%) de la sal HCl del producto como un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 9,26 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,00 (a, 2H), 4,70-4,40 (m, 3H). MS m/z: 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

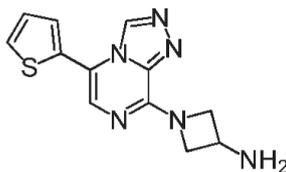
Etapa 9



N,N-dimetil-1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina

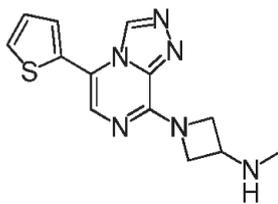
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con la sal HCl de 1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)amina (360 mg, 1,2 mmol), formaldehído acuoso al 40% (10 ml), diclorometano (5 ml), metanol (5 ml) y cianoborohidruro de sodio (250 mg, 4,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante la noche. Después se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc y después con metanol/diclorometano 1:5 para producir 100 mg del producto como un sólido amarillo. El producto se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con HCl metanólico 3,3 M (0,5 ml) con agitación. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir 70 mg (18%) de la sal HCl del producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,21 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 2,92 (s, 6H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

Ejemplo 32: 1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina



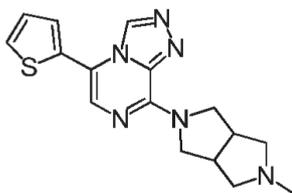
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 31, etapa 8. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,26 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,00 (a, 2H), 4,70-4,40 (m, 3H). MS m/z: 273 (M+H⁺).

Ejemplo 33: N-metil-1-(5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina



Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 32, excepto que el azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo sustituyó al azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 9,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,02 (a, 2H), 4,80 (a, 2H), 4,42 (m, 1H), 2,75 (s, 3H). MS m/z: 287 (M+H⁺).

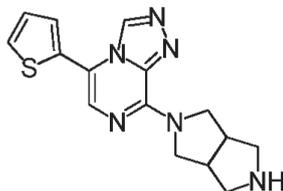
Ejemplo 34: 8-(5-metilhexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 31, excepto que el hexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo sustituyó al azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo en la etapa 7 de esa ruta. RMN de

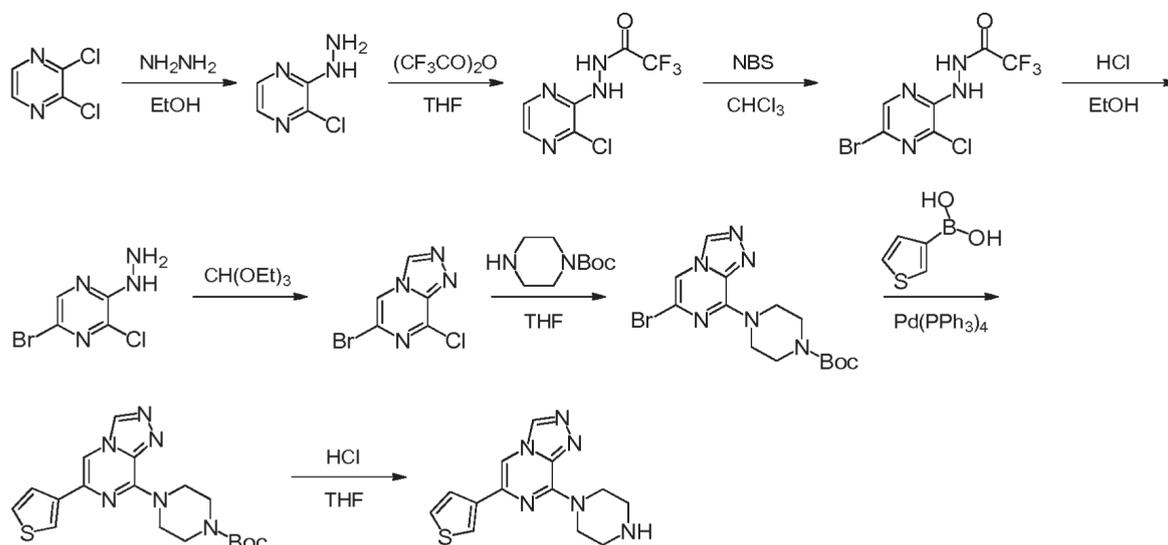
^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,01 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 5,2, 3,6$ Hz, 1H), 4,24 (a, 2H), 3,10 (a, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). MS m/z : 327 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 35: 8-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

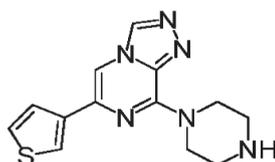


- 5 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 32, excepto que el hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo sustituyó al azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 9,30 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 3,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,43 (a, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,45 (a, 2H), 3,36 (m, 2H). MS m/z : 313 ($\text{M}+\text{H}^+$).

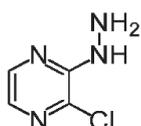
10 ESQUEMA 4



Ejemplo 36: 8-(piperazin-1-il)-6-(tiofen-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



Etapa 1



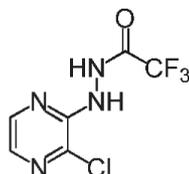
15

2-cloro-3-hidrazinilpirazina

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,3-dicloropirazina (10 g, 67,6 mmol), hidrato de hidrazina (6,76

g, 135 mmol) y etanol (40 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 2:1). Tratamiento: la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (30 ml × 2) y se secó para producir 8,4 g (87%) del producto como un sólido amarillo.

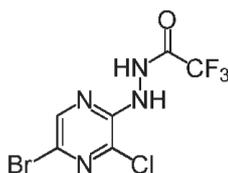
5 *Etapa 2*



N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida

10 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (5,0 g, 35 mmol) y THF (100 ml). A la anterior disolución se le añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifluoroacético (9,6 g, 45,6 mmol) en THF (125 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 2:1). Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir 7,56 g (87%) del producto como un sólido amarillo.

Etapa 3

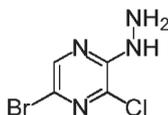


15

N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida

20 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (7,76 g, 32,3 mmol) y CHCl₃ (200 ml). A la anterior disolución se le añadió N-bromosuccinimida (8,63 g, 48,5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:2). Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 20% en éter de petróleo para producir 2,97 g (29%) del producto como un sólido amarillo claro.

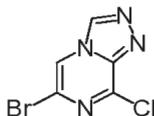
Etapa 4



25 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina

30 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (2,97 g, 9,4 mmol), HCl concentrado (6 ml) y etanol (60 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con Na₂CO₃. Después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 20% en éter de petróleo para producir 1,24 g (59%) del producto como un sólido amarillo.

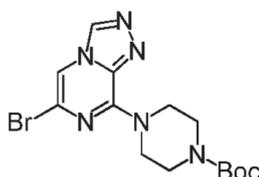
Etapa 5



6-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (1,24 g, 5,5 mmol) y ortoformiato de trietilo (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 2 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:2). Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 30% en éter de petróleo para producir 1,12 g (87%) del producto como un sólido rojo.

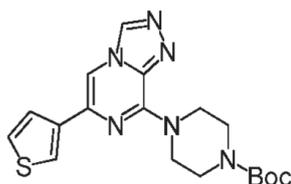
10 *Etapa 6*



4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 6-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,11 g, 4,73 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,64 g, 14,2 mmol) y THF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:2). Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 20% en éter de petróleo para producir 1,62 g (89%) del producto como un sólido amarillo.

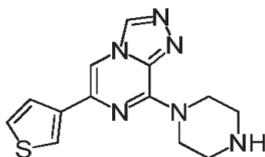
20 *Etapa 7*



4-(6-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,6 mmol), ácido tiofen-3-ilborónico (0,50 g, 3,9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,30 g, 0,26 mmol), Cs₂CO₃ (1,27 g, 3,9 mmol), 1,4-dioxano (25 ml) y agua (25 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1:2). Tratamiento: la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml). La disolución orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10% en éter de petróleo para producir 1,0 g (99%) del producto como un sólido amarillo.

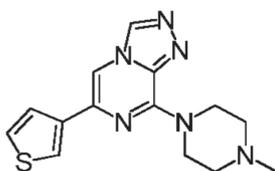
30 *Etapa 8*



8-(piperazin-1-il)-6-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

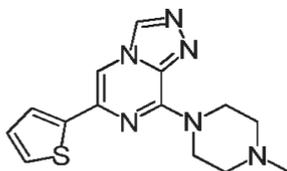
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(6-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g, 2,46 mmol) y THF (25 ml). A la disolución se le añadió HCl concentrado (12 ml) y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante 15 min. Tratamiento: la mezcla de reacción después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico (20 ml) y se secó para producir 0,78 g (98%) de la sal HCl del producto como un cristal blanco. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 8,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 3,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 3,9, 0,9$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 3,8$ Hz, 4H), 3,28 (t, $J = 3,9$ Hz, 4H). MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Ejemplo 37: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



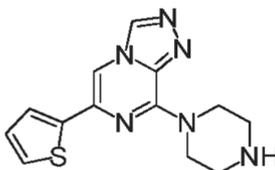
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 36, excepto que la N-metilpiperazina sustituyó al piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 6 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,74 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,47 (a, 4H), 2,61 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z : 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 38: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



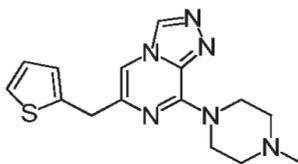
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 37, excepto que el ácido tiofen-2-ilborónico sustituyó al ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,73 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,45 (a, 4H), 2,60 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z : 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 39: 8-(piperazin-1-il)-6-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



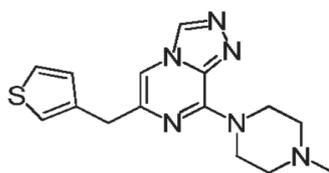
La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 36, excepto que el ácido tiofen-2-ilborónico sustituyó al ácido tiofen-3-ilborónico en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,57 (a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 3,6, 3,0$ Hz, 1H), 4,54 (a, 4H), 3,32 (a, 4H). MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 40: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



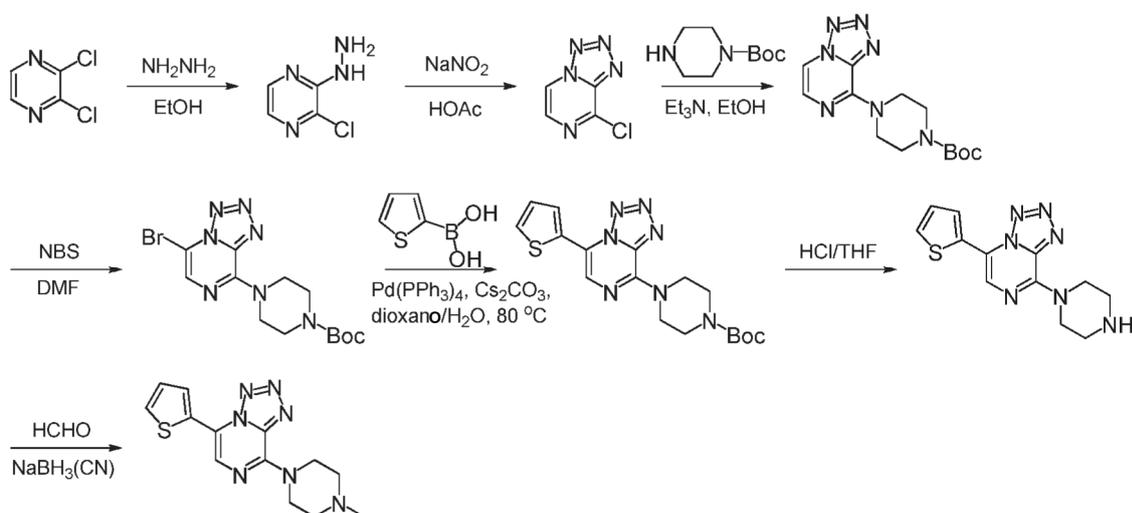
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 27, excepto que el 4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 36, etapas 1-6) sustituyó al 4-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,47 (a, 4H), 4,06 (s, 2H), 2,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,41 (s, 3H). MS m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 41: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(tiofen-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

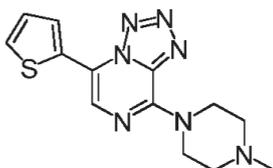


- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40, excepto que el 3-bromotiofeno sustituyó al tiofeno en la etapa 4 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,60 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,46 (a, 4H), 3,89 (s, 2H), 2,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,42 (s, 3H). MS m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

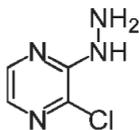
ESQUEMA 5



- 15 **Ejemplo 42: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina**



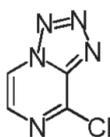
Etapas 1



2-cloro-3-hidrazinilpirazina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 5 l se cargó con 2,3-dicloropirazina (1000 g, 6,7 mol), hidrato de hidrazina (700 g, 14 mol) y EtOH absoluto (2 l). La disolución resultante se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (1 l) y se secó para producir 880 g (90%) del producto como un sólido amarillo.

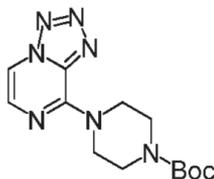
Etapa 2



8-clorotetrazolo[1,5-a]pirazina

- 10 Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (440 g, 3,0 mol) y CH₃COOH (500 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (220 g, 3,2 mol) en agua (200 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (200 ml) y se secó para producir 350 g (73%) del producto como un sólido rojo.

Etapa 3

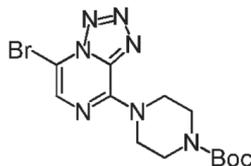


15

4-(tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con 8-clorotetrazolo[1,5-a]pirazina (350 g, 2,3 mol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (420 g, 2,3 mol), trietilamina (460 g, 4,5 mol), y EtOH (2 l). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se mezcló con NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (1 l × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 8% en CH₂Cl₂ (que contiene Et₃N al 2%) para producir 630 g (91%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 306 (M+H⁺).

Etapa 4



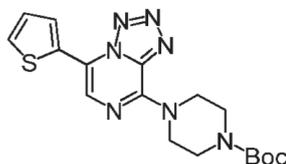
25

4-(5-bromotetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con 4-(tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 g, 1,6 mol) y DMF (2 l). A lo anterior se le añadió N-bromosuccinimida (320 g, 1,8 mol) en porciones a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en agua (3 l). El sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (300 ml) y se secó para producir 500 g (79%)

del producto como un sólido rojo. MS m/z: 384 (M+H⁺).

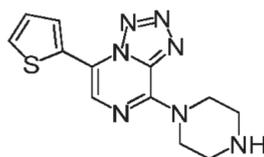
Etapa 5



4-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 4-(5-bromotetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 0,13 mol), ácido tiofen-2-ilborónico (22 g, 0,17 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,5 g, 6,5 mmol), Cs₂CO₃ (51 g, 0,16 mol), 1,4-dioxano (600 ml) y H₂O (240 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la disolución resultante se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 10 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂, y después se cristalizó en metanol para producir 35 g (70%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 388 (M+H⁺).

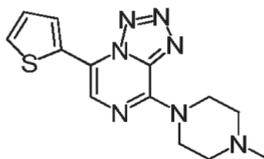
Etapa 6



Sal HCl de 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 15 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 4-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (210 g, 0,54 mol) y THF (400 ml). A la disolución resultante se le añadió HCl concentrado HCl (40 ml) gota a gota en un baño de agua helada. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 0,5 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 1:10). Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (200 ml) y se secó para producir 139 g (79%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 288 (M+H⁺).

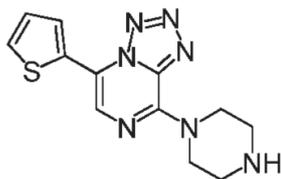
Etapa 7



8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina

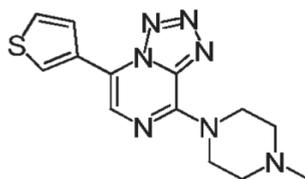
- 25 Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con la sal HCl de 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina (139 g, 0,429 mol), HCHO (disolución acuosa al 38%, 50 ml), NaBH₃(CN) (90,7 g, 1,44 mol), CH₂Cl₂ (500 ml), y MeOH (200 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂ para producir 122 g (94%) del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (a, 4H), 2,60 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z: 302 (M+H⁺).

Ejemplo 43: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina



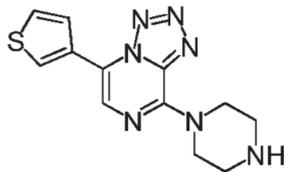
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 42, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 3,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 5,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,32 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H). MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo 44: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina**



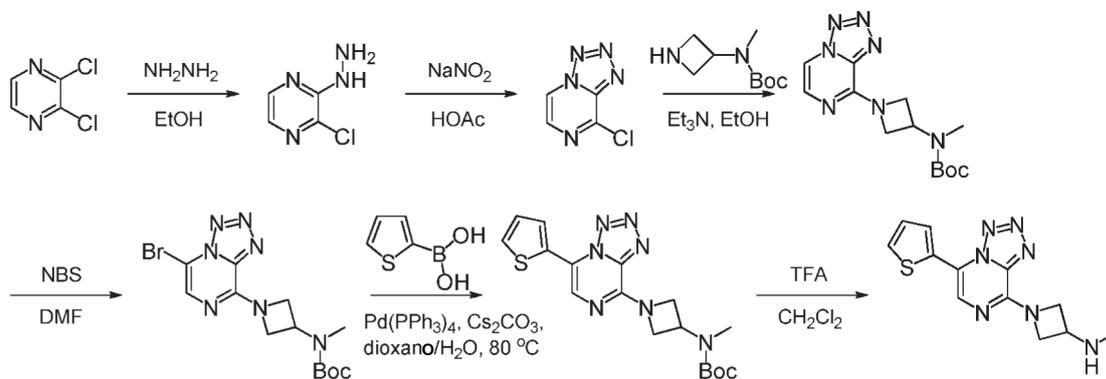
10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 42, excepto que el ácido tiofen-3-ilborónico sustituyó al ácido tiofen-2-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CHCl_3) δ : 8,41 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 5,2, 3,0$ Hz, 1H), 4,39 (a, 4H), 2,60 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

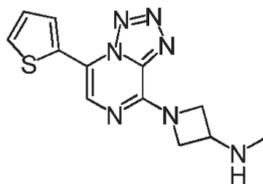
Ejemplo 45: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina



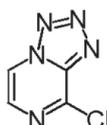
15 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 44, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 8,27 (dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,29 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H). MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 6



Ejemplo 46: N-metil-1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina

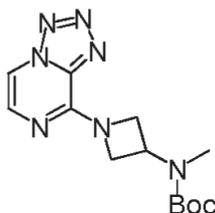
Etapa 1-2



5 8-clorotetrazolo[1,5-a]pirazina

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 42, etapas 1-2.

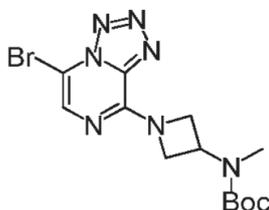
Etapa 3



Metil-(1-(tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo

- 10 Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 8-clorotetrazolo[1,5-a]pirazina (100 g, 0,64 mol), trietilamina (195 g, 1,93 mol) y etanol (1 l). A lo anterior se le añadió clorhidrato de azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (146 g, 0,66 mol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (200 ml) y se secó para producir 176 g (91%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 306 (M+H⁺).

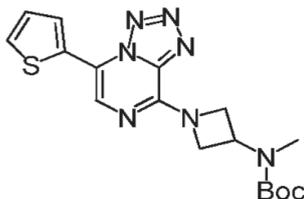
15 *Etapa 4*



(1-(5-bromotetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo

- 20 Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con metil-(1-(tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (200 g, 0,66 mol) y DMF (1 l). A lo anterior se le añadió N-bromosuccinimida (117 g, 0,66 mol) en porciones a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en agua (3 l). El sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó para producir 200 g (79%) del producto como un sólido blanco.

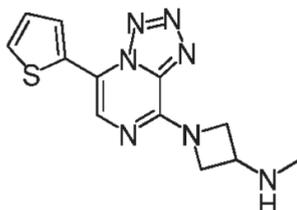
Etapa 5



Metil(1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo

5 Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con (1-(5-bromotetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 g, 0,13 mol), ácido tiofen-2-ilborónico (22 g, 0,17 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,0 g, 4,3 mmol), Cs₂CO₃ (50 g, 0,15 mol), 1,4-dioxano (1,5 l) y agua (500 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la disolución resultante se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 14 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-25% en CH₂Cl₂, y después se cristalizó en metanol para producir 35 g (70%) del producto como un sólido amarillo.

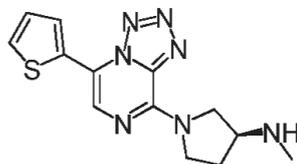
10 *Etapa 6*



N-metil-1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-amina

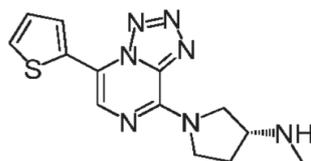
15 Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con metil(1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)azetidín-3-il)carbamato de terc-butilo (50 g, 0,13 mol) y diclorometano (500 ml). A la disolución se le añadió ácido trifluoroacético (100 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (500 l) y se trató con Na₂CO₃ sólido (pH 10-11, quedó algo de Na₂CO₃ sin disolver). El sólido se recogió mediante filtración, se resuspendió en agua (500 ml × 2) con agitación para eliminar el Na₂CO₃. Después se lavó con EtOH (500 ml) y se secó para producir 27 g (73%) del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,19 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 4,0, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,8, 4,0 Hz, 1H), 4,60 (a, 2H), 4,18 (a, 2H), 3,73 (m, 1H), 2,43 (a, 1H), 2,29 (s, 3H). MS m/z: 288 (M+H⁺).

Ejemplo 47: (S)-N-metil-1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)pirrolidín-3-amina



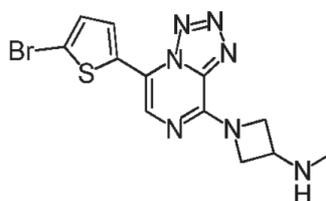
25 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 42, excepto que el metil(pirrolidín-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo sustituyó a la N-BOC-piperazina en la etapa 3 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 7,52 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 5,2, 3,8 Hz, 1H), 4,10 (a, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,83 (a, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,26 (m, 1H). MS m/z: 302 (M+H⁺).

Ejemplo 48: (R)-N-metil-1-(5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)pirrolidín-3-amina



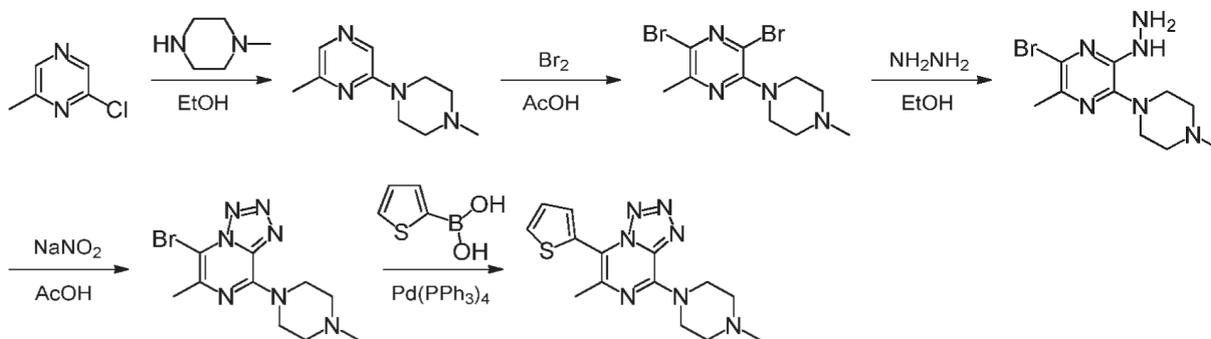
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 42, excepto que el metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo sustituyó a la N-BOC-piperazina en la etapa 3 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,64 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,23 (a, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,94 (a, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (m, 1H). MS m/z: 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 49: 1-(5-(5-bromotiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-N-metilazetidín-3-amina

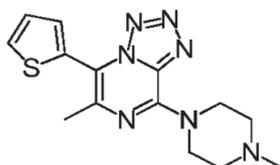


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 46, excepto que el 2-(5-bromotiofen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano sustituyó al ácido tiofen-2-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,61 (a, 2H), 4,17 (a, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,29 (s, 3H). MS m/z: 366 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 7

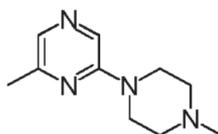


Ejemplo 50: 6-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina



15

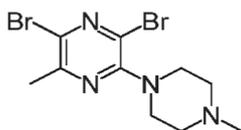
Etapa 1



2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-cloro-6-metilpirazina (4,0 g, 0,031 mol), 1-metilpiperazina (12,4 g, 0,125 mol) y EtOH (100 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se mezcló con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 4% en CH₂Cl₂ para producir 2,7 g (45%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 193 (M+H⁺).

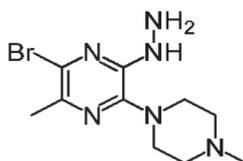
Etapa 2



2,6-dibromo-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina

- 10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina (2,0 g, 0,010 mol) y CH₃COOH (40 ml). A lo anterior se le añadió Br₂ (3,49 g, 0,022 mol) en porciones a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 4% en CH₂Cl₂ para producir 2,5 g (69%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 349, 351, 353 (M+H⁺).

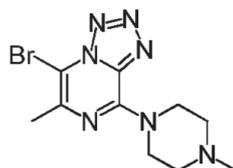
Etapa 3



2-bromo-6-hidrazinil-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina

- 20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,6-dibromo-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina (2,0 g, 5,7 mmol), hidrato de hidrazina (3,5 g, 0,065 mol) y EtOH absoluto (30 ml). La disolución resultante se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con EtOH (10 ml) y se secó para producir 0,92 g (54%) del producto como un sólido amarillo.

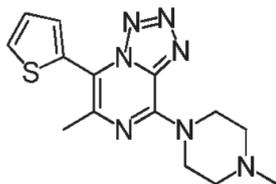
Etapa 4



- 25 5-bromo-6-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 2-bromo-6-hidrazinil-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina (0,92 g, 3,0 mmol) y CH₃COOH (2 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (0,32 g, 4,6 mmol) en agua (2 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 4% en CH₂Cl₂ para producir 0,72 g (75%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 312 (M+H⁺).

Etapa 5

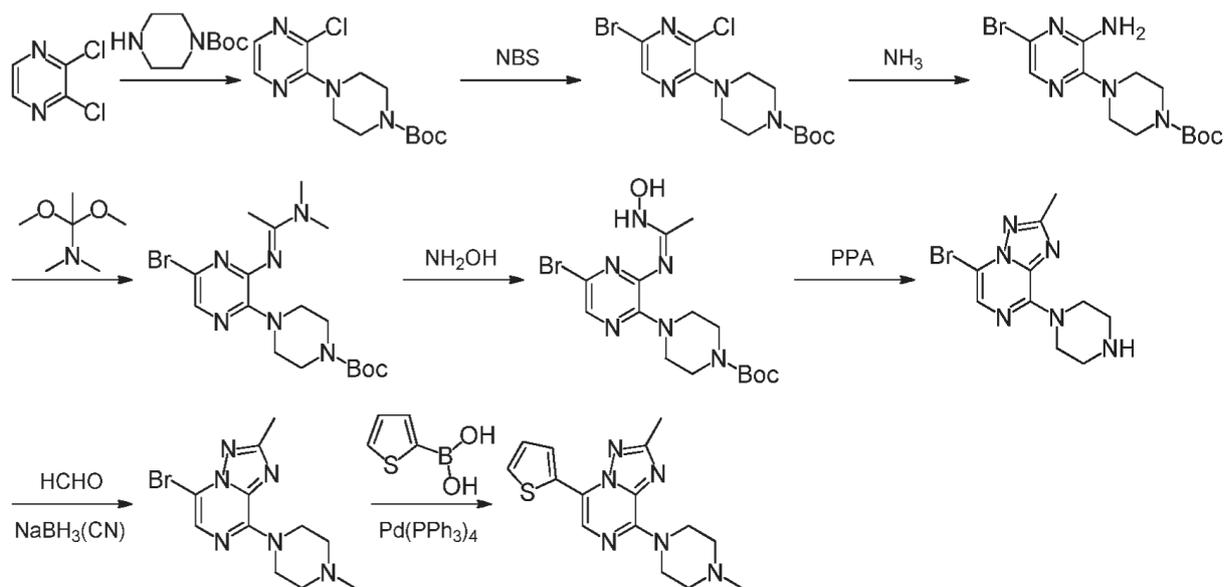
35



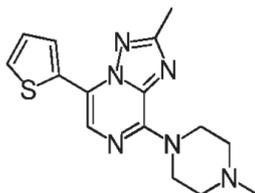
6-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-6-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)tetrazolo[1,5-a]pirazina (0,72 g, 2,3 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (0,46 g, 3,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,30 g, 0,26 mmol), Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,7 mmol), 1,4-dioxano (12 ml) y agua (6 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en HCl 0,1 M (40 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml × 3). La capa acuosa después se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para producir 165 mg (23%) del producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,59 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (a, 4H), 2,60 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z: 316 (M+H⁺).

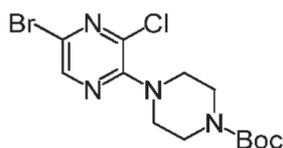
ESQUEMA 8



15 Ejemplo 51: 2-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



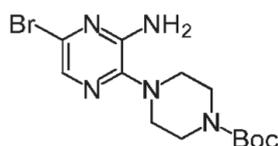
Etapa 1-2



4-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, etapa 1-2.

Etapa 3



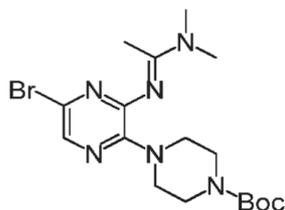
5

4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un recipiente de presión de 300 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 13 mmol) e hidróxido de amonio concentrado (60 ml). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se agitó de modo magnético a 120 °C durante 12 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente se abrió el recipiente y la mezcla resultante se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 3% en CH₂Cl₂ (que contiene Et₃N al 2%) para producir 2,4 g (51%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 358 (M+H⁺).

10

Etapa 4



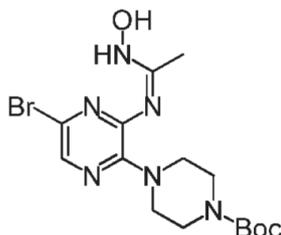
15

4-(5-bromo-3-((1-(dimetilamino)etiliden)amino)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol), N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (0,44 g, 3,3 mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 11 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó hasta la sequedad. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

20

Etapa 5

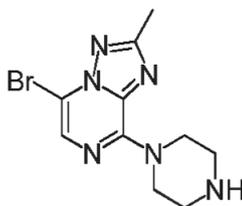


4-(5-bromo-3-((1-(hidroxiamino)etiliden)amino)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-((1-(dimetilamino)etiliden)amino)pirazin-2-

il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 6,6 mmol) y metanol (25 ml). A la anterior disolución se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,76 g, 10,9 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El sólido cristalino resultante se lavó con agua y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (100 ml) y se secó para producir 2,3 g (84%) del producto como un sólido blanco.

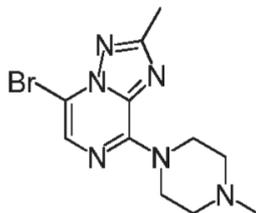
Etapa 6



5-bromo-2-metil-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se trató el 4-(5-bromo-3-((1-(hidroxiamino)etilideno)amino)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 5,5 mmol) con ácido polifosfórico (10 g) a 50 °C durante 1 h y después a 75 °C durante 1,75 h. Tratamiento: la mezcla se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 5% en CH₂Cl₂ (que contiene Et₃N al 2%) para producir 1,0 g (61%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 297 (M+H⁺).

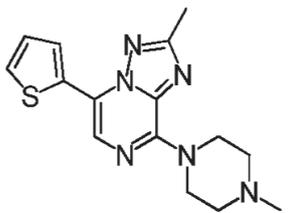
Etapa 7



5-bromo-2-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-2-metil-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,5 g, 1,7 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), MeOH (10 ml), formaldehído acuoso al 40% (2 ml) y NaBH₃(CN) (0,5 g, 8,0 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂ para producir 0,4 g (76%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 311 (M+H⁺).

Etapa 8

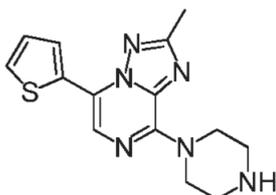


2-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,40 g, 1,3 mmol), ácido tiofen-2-borónico (0,25 g, 2,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,15 g, 0,13 mmol), Cs₂CO₃ (0,65 g, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la disolución resultante se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 10 h.

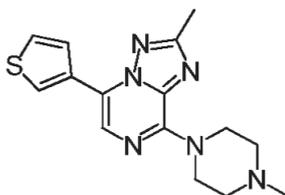
- 5 Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml \times 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH_2Cl_2 para producir 0,26 g (64%) del producto como un sólido blanco. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con una disolución de HCl metanólica. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,50 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 52: 2-metil-8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

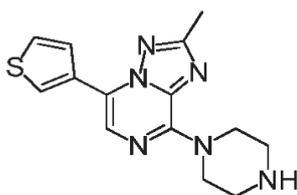


- 10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 51, excepto que la etapa 7 de esa ruta se omitió. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,40 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,9, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,24 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 53: 2-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

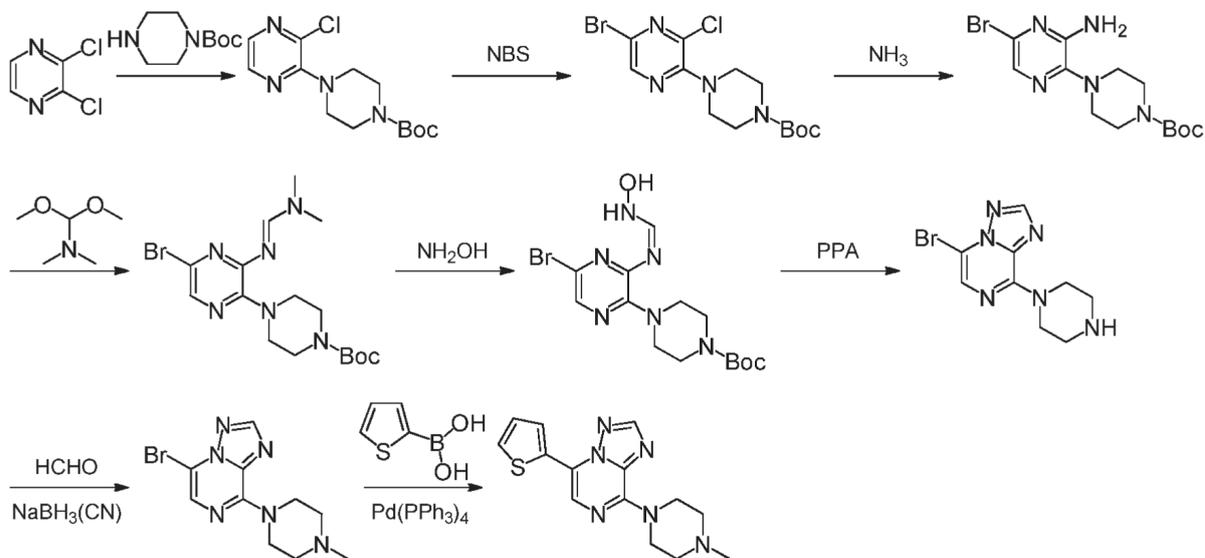
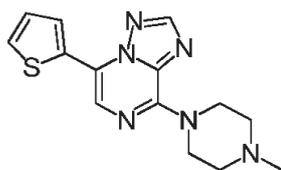


- 15 La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 51, excepto que el ácido tiofen-3-borónico sustituyó al ácido tiofen-2-borónico en la etapa 8 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,92 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 20 **Ejemplo 54: 2-metil-8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina**

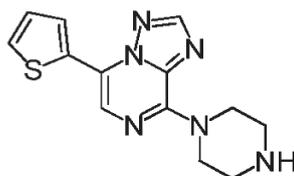


- 25 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 53, excepto que la etapa 7 de esa ruta se omitió. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,89 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 9

**Ejemplo 55: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina**

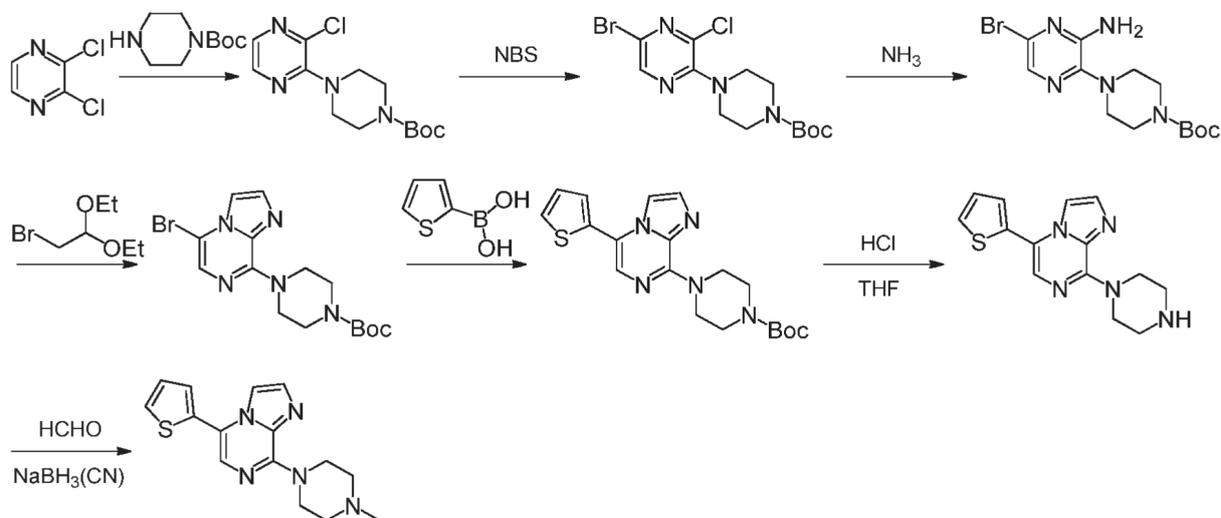
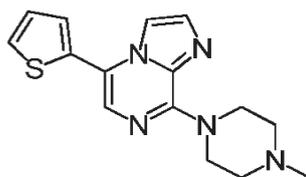
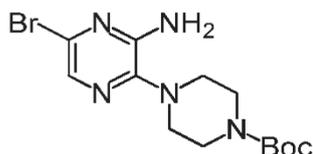
- 5 La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 51, excepto que el N,N-dimetilformamida dimetil acetal sustituyó al N,N-dimetilacetamida dimetil acetal en la etapa 4 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 8,14 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 6,96 (dd, $J = 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 56: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

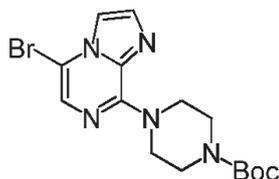
- 10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 55, excepto que la etapa 7 de esa ruta se omitió. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,50 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 3,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 5,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,22 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H). MS m/z: 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

ESQUEMA 10

**Ejemplo 57: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina**5 *Etapas 1-3*4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 51, etapas 1-3.

Etapas 4

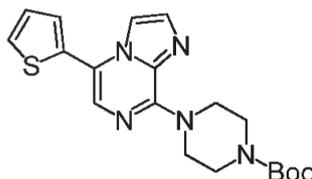
10

4-(5-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 11,2 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,3 g, 16,5 mmol) y propan-2-ol absoluto (200 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo bajo una atmósfera de N_2 durante 12 h. Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (100 ml) y se secó para producir 1,0 g (23%) del producto como un sólido amarillo.

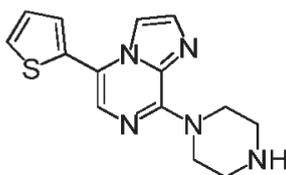
15

Etapa 5

4-(5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

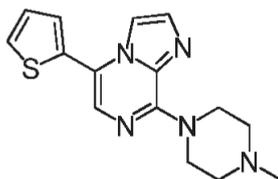
- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,62 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (0,50 g, 3,93 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 mg, 0,26 mmol), Cs₂CO₃ (0,60 g, 3,93 mmol) y DMF (30 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución de reacción, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 30 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10% en éter de petróleo para producir 0,70 g (72%) del producto como un sólido amarillo. MS m/z: 386 (M+H⁺).

Etapa 6

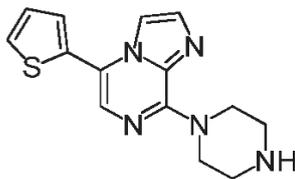
8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina

- 15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 1,9 mmol) y THF (35 ml). A la disolución se le añadió HCl concentrado (4 ml) gota a gota a 0 °C. La disolución resultante se agitó a reflujo durante 0,5 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 1:10). Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH (20 ml) y se secó para producir 0,60 g (83%) de la sal HCl del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,56-4,53 (m, 4H), 3,57-3,53 (a, 4H). MS m/z: 286 (M+H⁺).

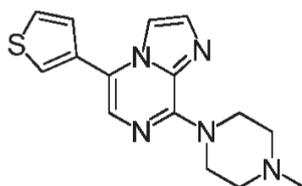
Etapa 7

8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina

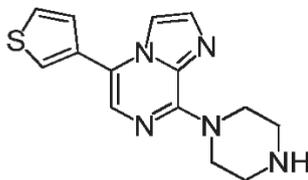
- 25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina (0,40 g, 1,3 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), MeOH (10 ml), HCHO acuoso al 40% (2 ml) y NaBH₃(CN) (0,40 g, 5,2 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂ para producir 0,30 g (79%) del producto como un sólido amarillo. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con una disolución de HCl metanólica. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 5,44-5,30 (a, 2H), 3,72-3,68 (a, 4H), 3,49-3,39 (a, 2H), 3,00 (s, 3H). MS m/z: 300 (M+H⁺).

Ejemplo 58: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina

5 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 57, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 3,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,56-4,53 (m, 4H), 3,57-3,53 (a, 4H). MS m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

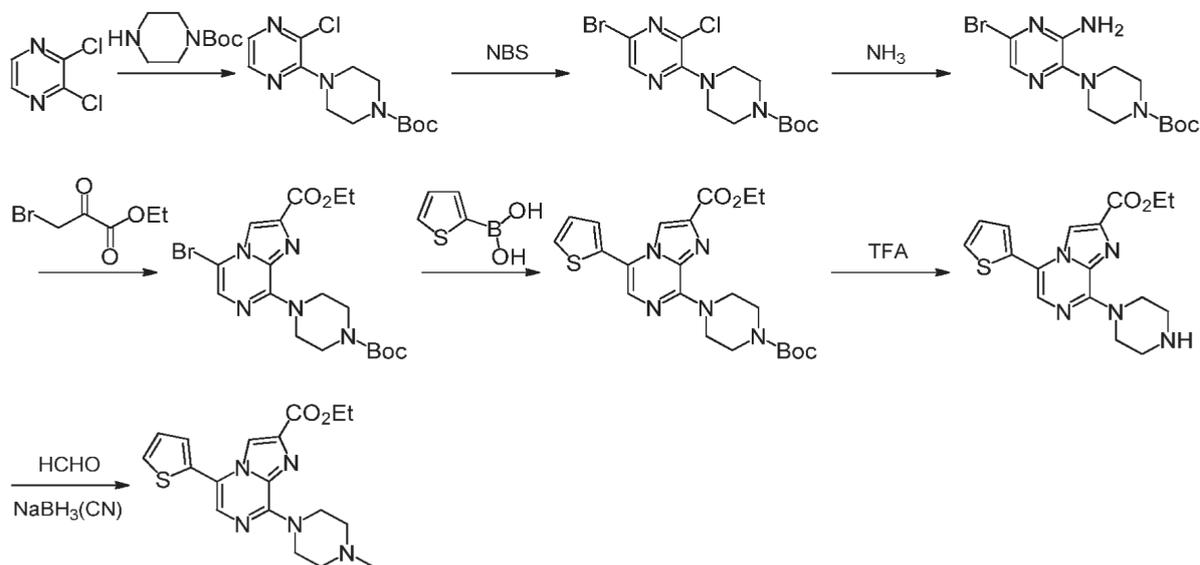
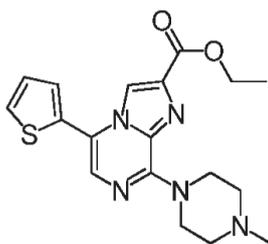
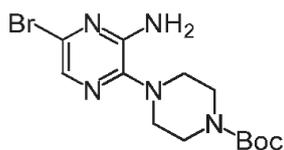
Ejemplo 59: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina

10 La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 57, excepto que el ácido tiofen-3-ilborónico substituyó al ácido tiofen-2-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 4,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,30-5,25 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,01 (s, 3H). MS m/z : 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

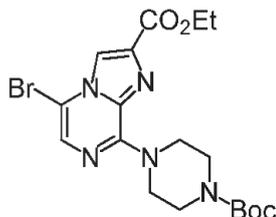
Ejemplo 60: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina

15 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 59, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 4,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 4H). MS m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 11

**Ejemplo 61: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo**5 *Etapas 1-3*4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 51, etapas 1-3.

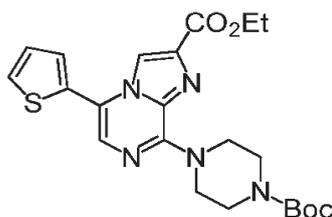
Etapas 45-bromo-8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(3-amino-5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,37 g, 0,0234 mol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (13,6 g, 0,070 mol) y EtOH (50 ml). La mezcla se agitó

a 90 °C durante 6 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. El sólido recogido se lavó con éter etílico para producir 5,7 g (56%) de bromhidrato de 5-bromo-8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,37-4,32 (m, 6H), 3,16 (a, 4H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con bromhidrato de 5-bromo-8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (6,88 g, 0,0265 mol), dicarbonato de di-(terc-butilo) (6,80 g, 0,0318 mol), acetona (80 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. El sólido recogido se lavó con MeOH para producir 7,0 g (97%) del producto.

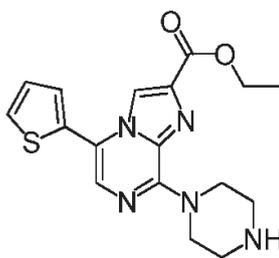
10 *Etapa 5*



8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

- 15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 57, etapa 5, excepto que el 5-bromo-8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo sustituyó al 4-(5-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (300 MHz, CHCl_3) δ : 8,35 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (a, 4H), 3,60 (a, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

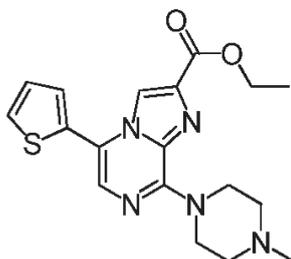
Etapa 6



20 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

- 25 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (1,13 g, 2,47 mmol), ácido trifluoroacético (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se mezcló con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (30 ml \times 3).. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH/ CH_2Cl_2 1:20 para producir 0,75 g (84%) del producto. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,40 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z: 358 ($\text{M}+\text{H}^+$).

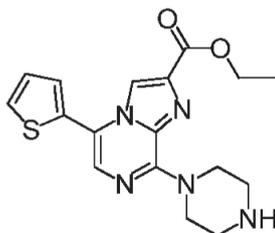
30 *Etapa 7*



8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

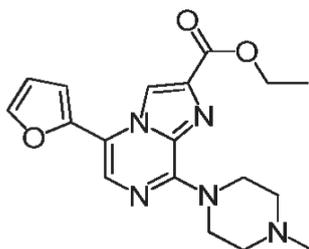
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,56 mmol), MeOH (15 ml), CH₂Cl₂ (15 ml), formaldehído acuoso al 40% (1 ml) y NaBH₃(CN) (250 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH/CH₂Cl₂ 1:20 para producir 150 mg (72%) del producto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,33 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,4, 3,3 Hz, 1H), 4,43-4,38 (m, 6H), 2,59 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS m/z: 372 (M+H⁺).

10 Ejemplo 62: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



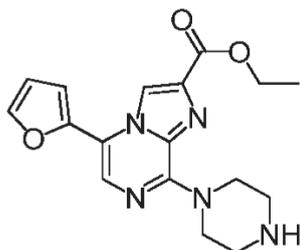
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 61, etapa 6. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,40 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z: 358 (M+H⁺).

Ejemplo 63: 5-(furan-2-il)-8-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



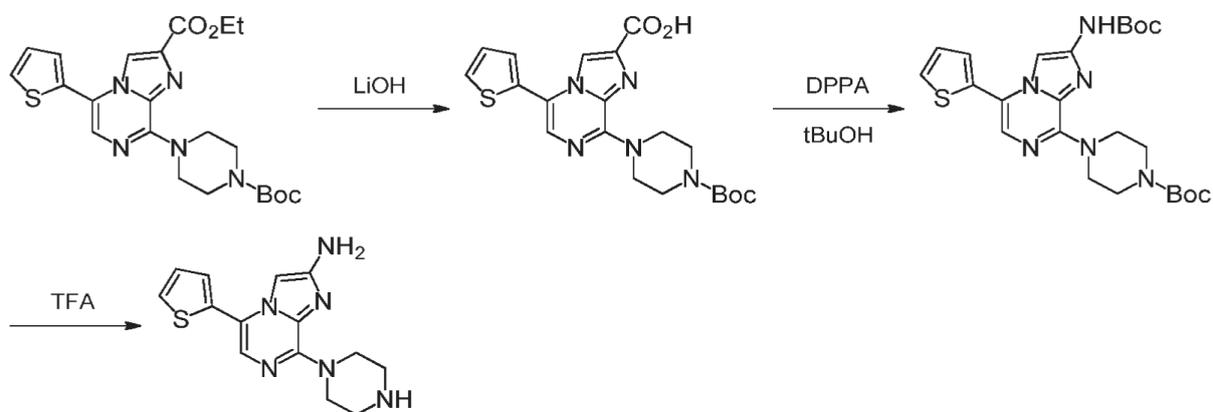
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 61, excepto que el ácido furan-2-ilborónico sustituyó al ácido tiofen-2-ilborónico en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 6H), 2,60 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z: 356 (M+H⁺).

Ejemplo 64: 5-(furan-2-il)-8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo

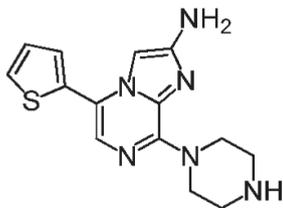


Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 63, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 8,08 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 6H), 3,33 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS m/z : 342 ($\text{M}+\text{H}^+$).

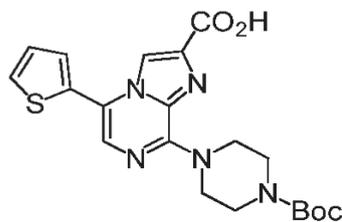
5 ESQUEMA 12



Ejemplo 65: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-amina



Etapa 1



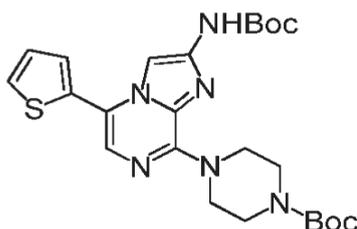
10

Ácido 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 61, etapas 1-5, 0,80 g, 1,75 mmol), LiOH (0,22 g, 5,25 mmol), agua (2 ml) y THF (30 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con HCl 2 N. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir 0,57 g (76%) del producto. MS m/z : 428 ($\text{M}-\text{H}^+$).

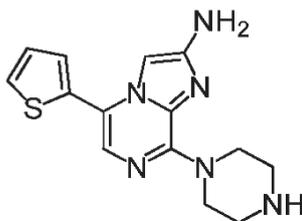
15

Etapa 2

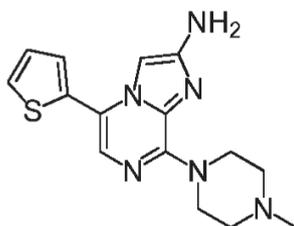
4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0,57 g, 1,3 mmol), difenil fosforil azida (0,68 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) y terc-butanol (20 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo 1:20 para producir 0,30 g (45%) del producto. MS m/z: 501 (M+H⁺).

10 Etapa 3

8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-amina

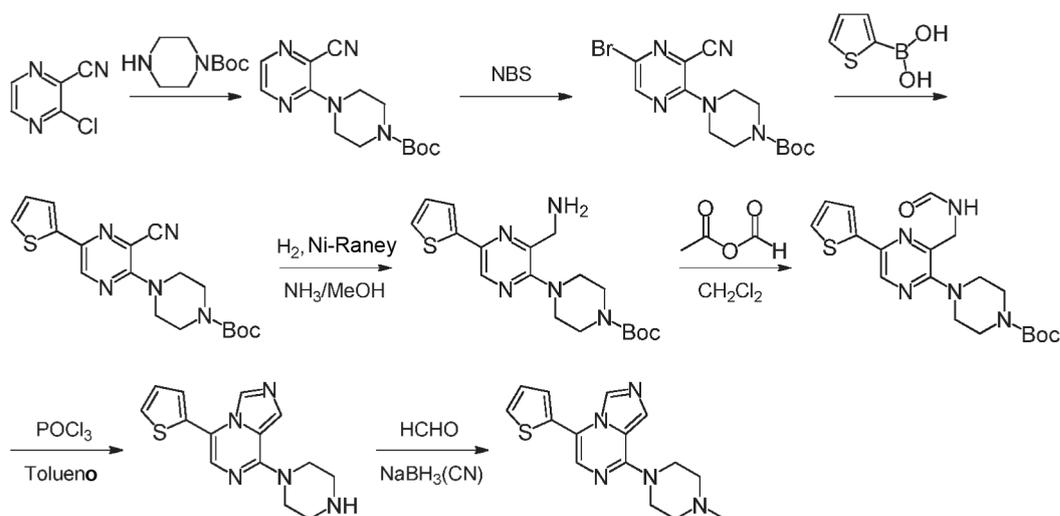
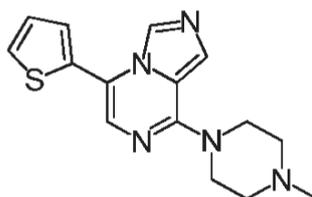
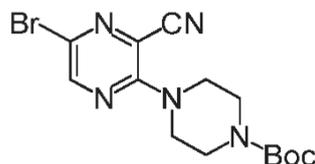
15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 61, etapa 6, excepto que el 4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo sustituyó al 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de terc-butilo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,71 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,23 (a, 2H), 4,01 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,0 Hz, 4H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

Ejemplo 66: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-amina

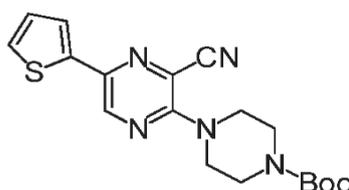
20 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 65, excepto que el 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 61) sustituyó al 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo en la etapa 1 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 4,8, 3,6 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). MS m/z: 315 (M+H⁺).

25

ESQUEMA 13

**Ejemplo 67: 8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina**5 *Etapa 1-2*4-(5-bromo-3-cianopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

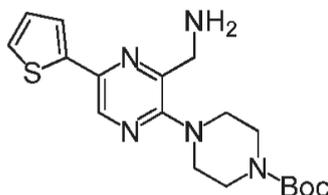
El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1, etapas 1-2, excepto que el 3-cloropirazin-2-carbonitrilo sustituyó a la 2,3-dicloropirazina como material de partida.

10 *Etapa 3*4-(3-ciano-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-bromo-3-cianopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,7 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (0,52 g, 4,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,31 g, 0,27 mmol), Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,1 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en salmuera (80 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 30% en éter de petróleo para producir 700 mg (70%) del producto.

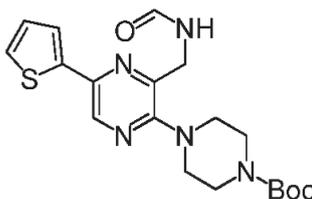
Etapa 4



5 4-(3-(aminometil)-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(3-ciano-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,75 g, 2,01 mmol), Ni Raney (200 mg) y una disolución 2 M de NH₃ en MeOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H₂. Tratamiento: la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para producir 680 mg (89%) del producto.

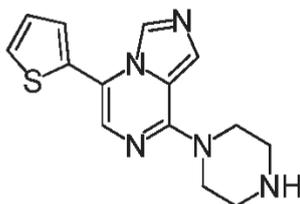
Etapa 5



15 4-(3-(formamidometil)-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(3-(aminometil)-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 1,86 mmol), anhídrido fórmico acético (270 mg, 3,72 mmol) y diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 50% en éter de petróleo para producir 490 mg (65%) del producto.

Etapa 6



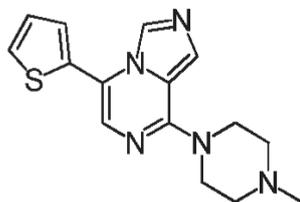
20

8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(3-(formamidometil)-5-(tiofen-2-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 1,0 mmol) y tolueno (20 ml). A la anterior mezcla se le añadió gota a gota POCl₃ (0,76 g, 5,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 5% en diclorometano para producir 0,25 g (85%) del producto. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,08 (t, J = 5,1 Hz, 4H). MS m/z: 286 (M+H⁺).

30

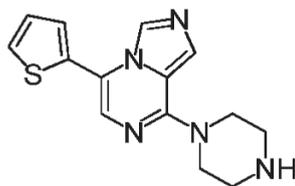
Etapa 7



8-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina

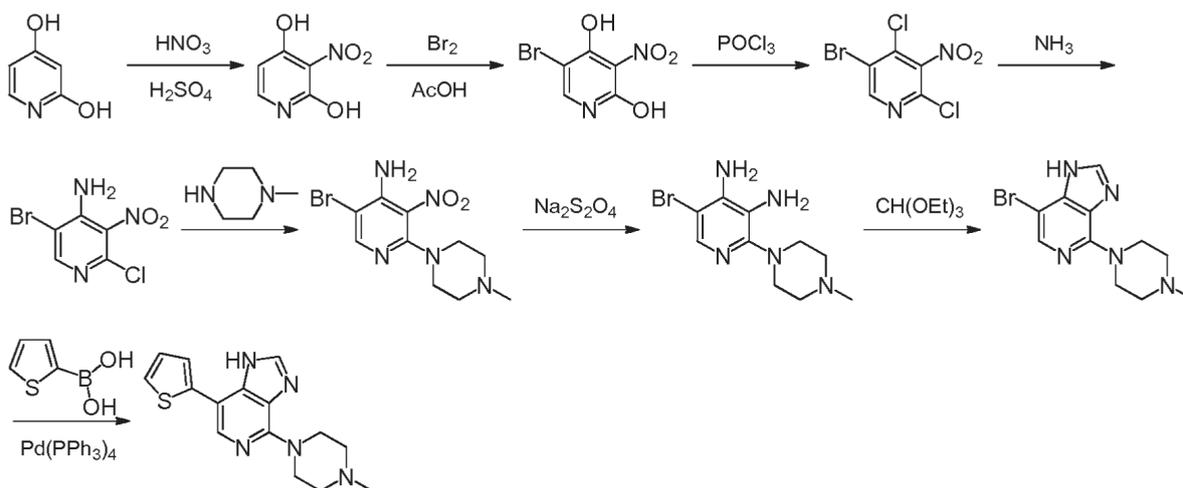
- 5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1, etapa 7, excepto que la 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina sustituyó a la 5-(furan-3-il)-8-(piperazin-1-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazina. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,40 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z : 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 68: 8-(piperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina



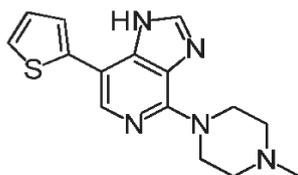
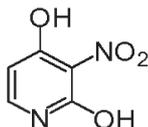
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, etapa 6. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,08 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H). MS m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 14

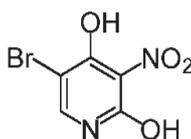


15

Ejemplo 69: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

*Etapa 1*3-nitropiridin-2,4-diol

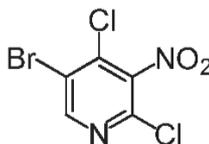
- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con piridin-2,4-diol (9,0 g, 81 mmol) y H₂SO₄ concentrado (40 ml). A la anterior disolución se le añadió gota a gota HNO₃ humeante (40 ml) a 0 °C. Tratamiento: la mezcla se vertió sobre hielo triturado y se enfrió en una nevera. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para producir 11,4 g (90%) del producto como un sólido incoloro.

Etapa 2

10

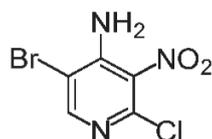
5-bromo-3-nitropiridin-2,4-diol

- 15 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con 3-nitropiridin-2,4-diol (3,5 g, 22 mmol), bromo (1,15 ml) y ácido acético (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 15 h. Tratamiento: la mezcla se vertió sobre hielo triturado y se enfrió en una nevera. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para producir 3,7 g (80%) del producto como un sólido incoloro.

Etapa 35-bromo-2,4-dicloro-3-nitropiridina

- 20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-3-nitropiridin-2,4-diol (3,4 g, 20,8 mmol) y piridina (3,5 ml). A la mezcla se le añadió POCl₃ (25 ml) a lo largo de un periodo de 1 h mientras se mantiene la temperatura por debajo de 50 °C. La suspensión resultante después se calentó a reflujo durante 2,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 2,5% en éter de petróleo para producir 2,0 g (70%) del producto como un sólido blanco.
- 25

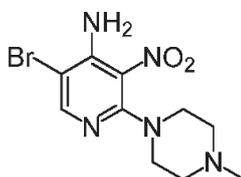
Etapa 4



5-bromo-2-cloro-3-nitropiridin-4-amina

5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2,4-dicloro-3-nitropiridina (3,5 g, 12,6 mmol) y una disolución de amoníaco en 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla resultante se calentó a 30 °C durante 4 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 20% en éter de petróleo para producir 1,5 g (46%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 252 (M+H⁺).

Etapa 5

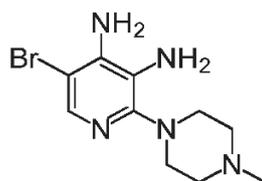


10

5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-4-amina

15 Un tubo de reacción de microondas de 20 ml se cargó con 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridin-4-amina (1,0 g, 3,9 mmol), N-metilpiperazina (0,78 g, 7,8 mmol) y etanol anhidro (15 ml). La disolución resultante se calentó a 130 °C durante 1 h en un reactor de microondas Biotage. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para producir 0,80 g (64%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 316 (M+H⁺).

Etapa 6

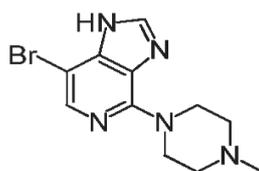


5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3,4-diamina

20 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-4-amina (1,5 g, 4,7 mmol), Na₂S₂O₄ (2,0 g, 11 mmol), agua (10 ml) y etanol (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se resuspendió en trietilamina (15 ml) y acetato de etilo (300 ml), y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 1,1 g (80%) del producto como un sólido de color rojo pálido. MS m/z: 286 (M+H⁺).

25

Etapa 7

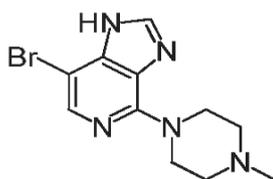


7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3,4-diamina (1,1 g, 3,8

- mmol) y ortoformiato de trietilo (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 1 h. El avance de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo = 2:1). Tratamiento: la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10-40% en CH₂Cl₂ para producir 0,9 g (79%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 296 (M+H⁺).

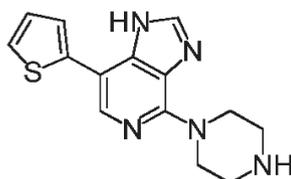
Etapa 8



4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

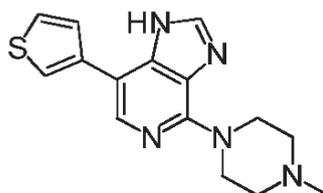
- 10 Un tubo de reacción de microondas de 20 ml se cargó con 7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (296 mg, 1,0 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (192 mg, 1,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (115 mg, 0,010 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,44 mmol), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (4 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, el tubo se selló y se calentó a 90° C durante 3 h en un reactor de microondas Biotage. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1 M (50 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml × 2).
- 15 La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido y después se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂ para producir 220 mg (73%) del producto. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con una disolución de HCl metanólica. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 8,26 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,34-3,20 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). MS m/z: 300 (M+H⁺).

Ejemplo 70: 4-(piperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



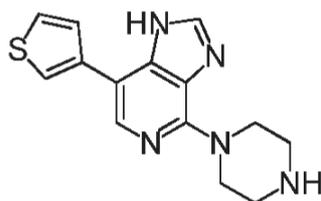
- 25 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 69, excepto que la piperazina sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 8,25 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,42 (t, J = 5,4 Hz, 4H). MS m/z: 286 (M+H⁺).

Ejemplo 71: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



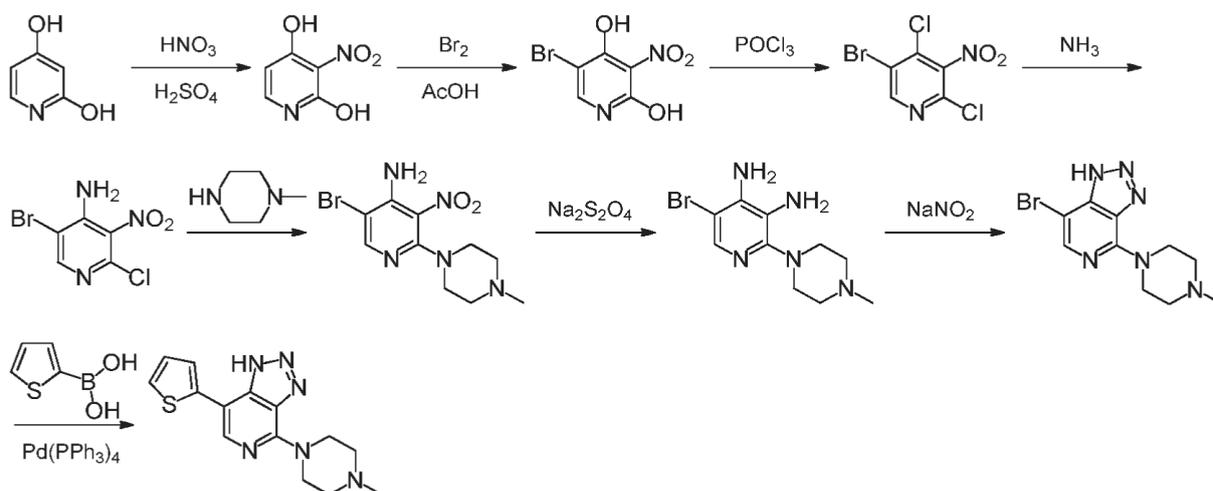
- 30 La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 69, excepto que el ácido tiofen-3-ilborónico sustituyó al ácido tiofen-2-ilborónico en la etapa 8 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 8,25 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,89 (s, 3H). MS m/z: 300 (M+H⁺).

Ejemplo 72: 4-(piperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

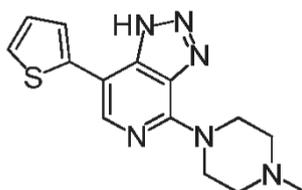


Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 71, excepto que la piperazina sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 8,23 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 3,41 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H). MS m/z: 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

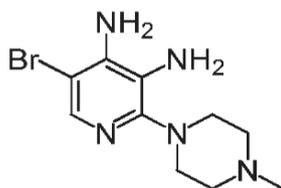
ESQUEMA 15



Ejemplo 73: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina



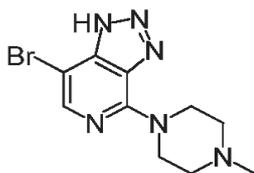
10 Etapa 1-6



5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3,4-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 69, etapas 1-6.

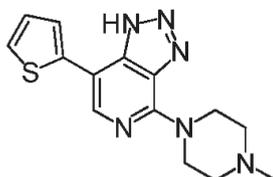
Etapa 7



7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3,4-diamina (1,2 g, 4,2 mmol) y CH₃COOH (10 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (0,30 g, 4,3 mmol) en agua (1 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para producir 1,1 g (88%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 297 (M+H⁺).

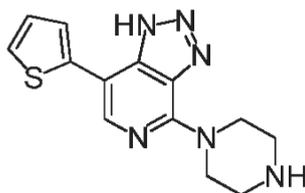
10 *Etapa 8*



4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

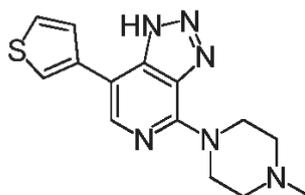
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 69, etapa 8, excepto que la 7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina sustituyó a la 7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 7,62 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 5,10 (d, 2H), 3,80-3,65 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,91 (s, 3H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

Ejemplo 74: 4-(piperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

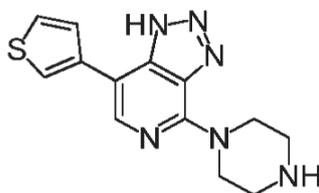


Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 73, excepto que la piperazina sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 7,63 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 3,9, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,49 (t, J = 5,4 Hz, 4H). MS m/z: 287 (M+H⁺).

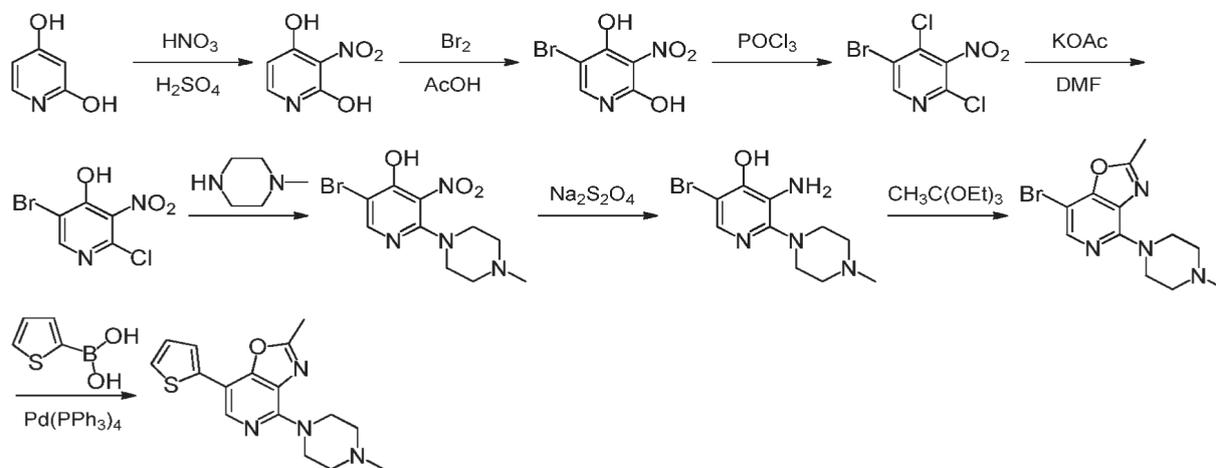
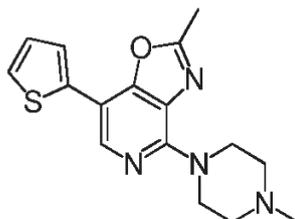
Ejemplo 75: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina



La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 73, excepto que el ácido tiofen-3-borónico sustituyó al ácido tiofen-2-borónico en la etapa 8 de esa ruta. RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 7,72-7,69 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,91 (s, 3H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

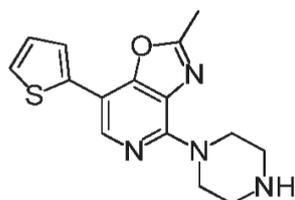
Ejemplo 76: 4-(piperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

5 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 75, excepto que la piperazina sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,71-7,69 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,49 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H). MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ESQUEMA 16**Ejemplo 77: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)oxazolo[4,5-c]piridina**

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 69, excepto que el acetato de potasio sustituyó al amoníaco en la etapa 4 (referencia: documento US2003/225131 A1, ejemplo 4.A), y el ortoacetato de trietilo sustituyó al ortoformiato de trietilo en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

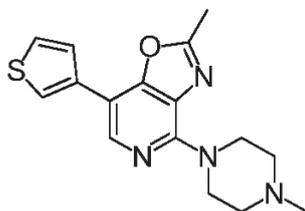
15

Ejemplo 78: 2-metil-4-(4-piperazin-1-il)-7-(tiofen-2-il)oxazolo[4,5-c]piridina

Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 77, excepto que la piperazina

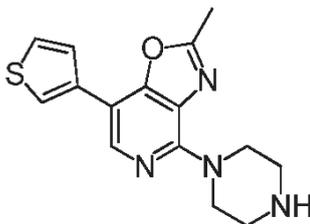
sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,42 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 79: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)oxazolo[4,5-c]piridina



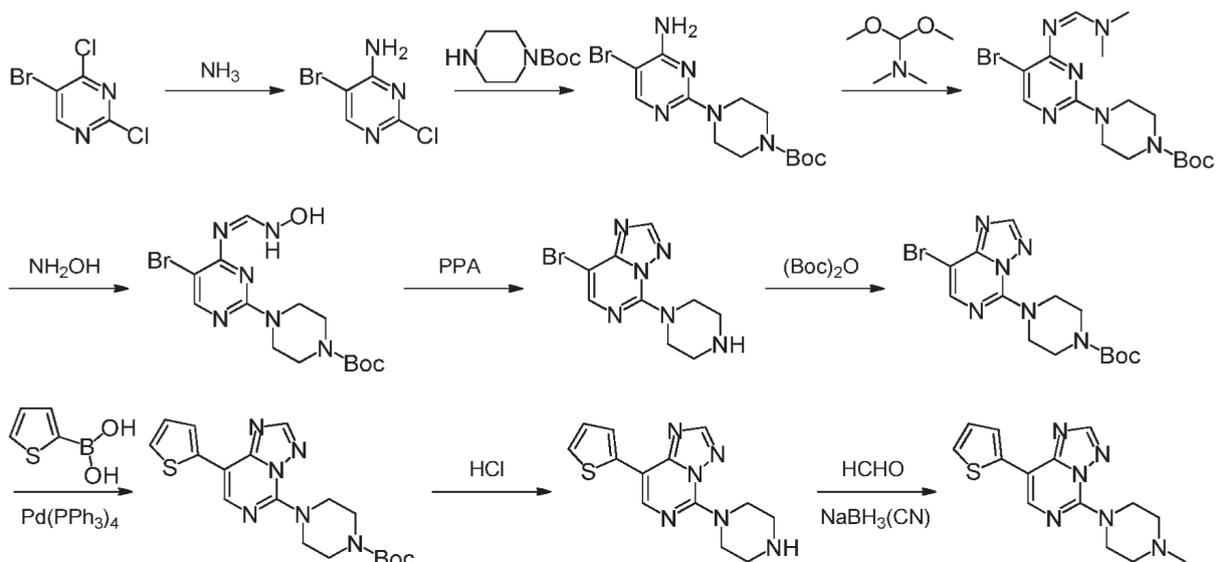
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 77, excepto que el ácido tiofen-3-borónico sustituyó al ácido tiofen-2-borónico en la etapa 8 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,32 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Ejemplo 80: 2-metil-4-(4-piperazin-1-il)-7-(tiofen-3-il)oxazolo[4,5-c]piridina**

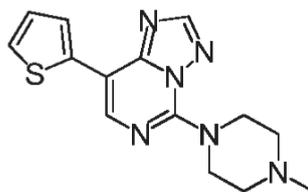
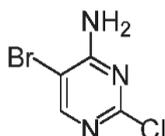


15 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 79, excepto que la piperazina sustituyó a la N-metilpiperazina en la etapa 5 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 7,89 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,42 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

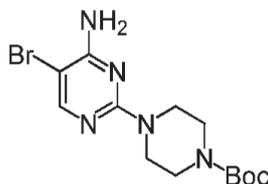
ESQUEMA 17



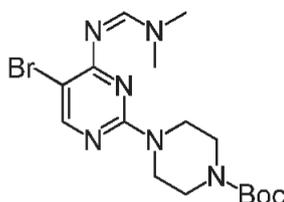
Ejemplo 81: 5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

*Etapa 1*5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (10,0 g, 44 mmol), hidróxido de amonio concentrado (100 ml) y THF (150 ml). La mezcla resultante se agitó de modo magnético a temperatura ambiente durante 12 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice para producir 11 g (cuantitativo) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 208 (M+H⁺).

Etapa 24-(4-amino-5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

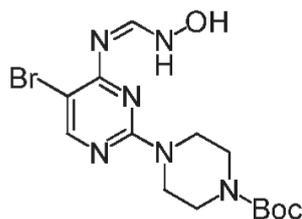
- 15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina (8,0 g, 40 mmol), N,N-diisopropiletilamina (16,0 g, 120 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (11,0 g, 60 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en etanol para producir 9,0 g (65%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 358 (M+H⁺).

Etapa 3

- 20 4-(5-bromo-4-(((dimetilamino)metilen)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(4-amino-5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,6 mmol), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,9 g, 7,3 mmol) y tolueno (60 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó hasta la sequedad para producir el producto, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

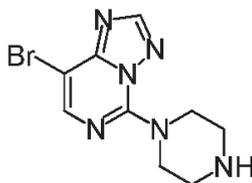
- 25 *Etapa 4*



4-(5-bromo-4-(((hidroxiamino)metilen)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-bromo-4-(((dimetilamino)metilen)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) y metanol (30 ml). A la anterior disolución se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,5 g, 7,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tratamiento: el disolvente se evaporó. El sólido cristalino resultante se lavó con agua y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (100 ml) y se secó para producir 1,0 g (80%) del producto como un sólido blanco.

Etapa 5

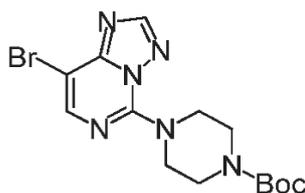


10

8-bromo-5-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(5-bromo-4-(((hidroxiamino)metilen)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) y ácido polifosfórico (20 g). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con KOH acuoso saturado (300 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice para producir 0,3 g (39%) del producto como un sólido blanco. MS m/z: 283 (M+H⁺).

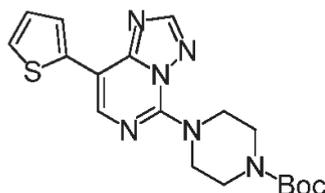
Etapa 6



20 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 8-bromo-5-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (0,6 g, 2 mmol), dicarbonato de di-(terc-butilo) (1,4 g, 6 mmol), trietilamina (0,63 g, 6 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice para producir 0,4 g (49%) del producto como un sólido amarillo.

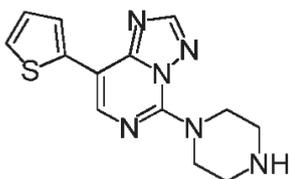
Etapa 7



4-(8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,57 mmol), ácido tiofen-2-borónico (0,35 g, 2,74 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,25 g, 0,21 mmol), Cs₂CO₃ (2 g, 6,36 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice para producir 0,5 g (82%) del producto como un sólido blanco.

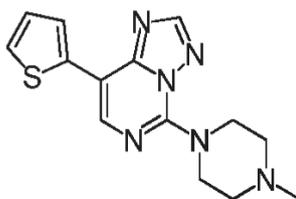
Etapa 8



5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,3 mmol) y THF (15 ml). A la anterior disolución se le añadió HCl concentrado (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir 0,33 g (79%) de la sal HCl del producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 3,9, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,32 (a, 4H). MS m/z: 287 (M+H⁺).

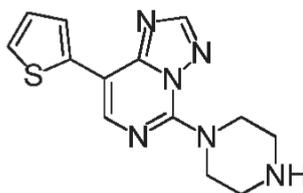
Etapa 9



5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

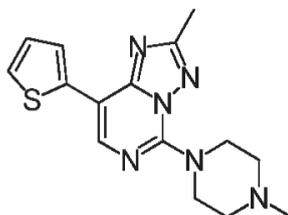
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con la sal HCl de 5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (0,25 g, 0,77 mmol), CH₂Cl₂ (1 ml), MeOH (10 ml), formaldehído acuoso al 40% (2 ml) y NaBH₃(CN) (0,073 g, 1,16 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice para producir 0,2 g (86%) del producto como un sólido blanco. Se convirtió en la correspondiente sal HCl mediante un tratamiento con una disolución de HCl metanólica. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 3,67-3,53 (m, 4H), 3,32-3,16 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3H). MS m/z: 301 (M+H⁺).

Ejemplo 82: 5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



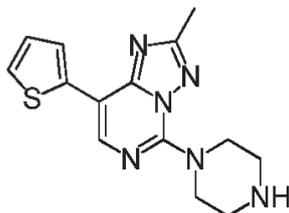
Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 81, etapa 8. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 3,9, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,32 (a, 4H). MS m/z: 287 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo 83: 2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina**



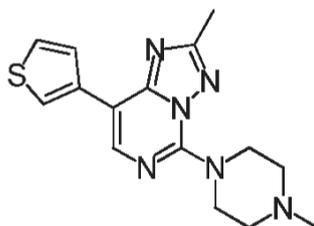
10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 81, excepto que el N,N-dimetilacetamida dimetil acetal sustituyó al N,N-dimetilformamida dimetil acetal en la etapa 3 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,43 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 84: 2-metil-5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



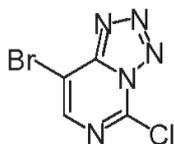
15 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 83, etapa 8. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,40 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,27 (a, 4H), 2,55 (s, 3H). MS m/z: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 85: 2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



20 La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 83, excepto que el ácido tiofen-3-borónico sustituyó al ácido tiofen-2-borónico en la etapa 7 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,49 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,66-3,50 (m, 4H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H). MS m/z: 315 ($\text{M}+\text{H}^+$).

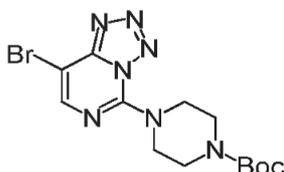
Ejemplo 86: 2-metil-5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



8-bromo-5-clorotetrazolo[1,5-c]pirimidina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-2-cloro-4-hidrazinilpirimidina (17 g, brutos, 59,2 mmol) y HCl 3 M (600 ml). A lo anterior se le añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (8 g, 0,1 mol) en agua (15 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. Tratamiento: el sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (20 ml) y se secó para producir 10 g (72%) del producto como un sólido rojo.

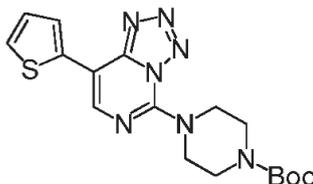
Etapa 3



10 4-(8-bromotetrazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 8-bromo-5-clorotetrazolo[1,5-c]pirimidina (10 g, 42,7 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (11,9 g, 64 mmol), trietilamina (13 g, 0,13 mol) y etanol (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 30 °C durante 2 h bajo una atmósfera de N₂ y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida hasta la sequedad. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir 15,4 g (94%) del producto como un sólido blancuzco.

Etapa 4



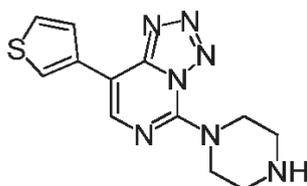
20 4-(8-(tiofen-2-il)tetrazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-(8-bromotetrazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 14,3 mmol), ácido tiofen-2-borónico (2,5 g, 21,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,0 g, 1,43 mmol), terc-butóxido de potasio (2,4 g, 21,5 mmol), 1,4-dioxano (200 ml) y agua (50 ml). Después de purgar el aire mediante el burbujeo de N₂ en la disolución, la mezcla resultante se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 10 h. Tratamiento: la mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1 M (20 mM) y se lavó con EtOAc (150 ml × 2). La capa acuosa después se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml × 3). Las capas de CH₂Cl₂ reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂ para producir 0,70 g (12%) del producto, y 0,45 g (8,7%) de 4-(4-amino-5-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

30 Etapa 5

La sal HCl del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 87, excepto que el ácido tiofen-3-borónico sustituyó al ácido tiofen-2-borónico en la etapa 4 de esa ruta. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,49 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,85-4,83 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H). MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo 90: 5-(piperazin-1-il)-8-(tiofen-3-il)tetrazolo[1,5-c]pirimidina**



10 Se preparó la sal HCl del compuesto del título como se describe en el ejemplo 89, etapa 5. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,47 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 3,41 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H). MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Los siguientes compuestos pueden prepararse, en general, empleando métodos conocidos en la técnica y/o tal como se ha mostrado anteriormente. Se espera que estos compuestos, cuando se preparen, tengan una actividad similar a los que se han preparado en los anteriores ejemplos.

15 Los siguientes compuestos se representan en la presente empleando el sistema Simplified Molecular Input Line Entry System, o SMILES. SMILES es un sistema de notación química moderno, desarrollado por David Weininger y Daylight Chemical Information Systems, Inc., que está integrado en todos los paquetes de software para dibujar estructuras químicas comerciales importantes. No se necesita un software para interpretar las secuencias de texto SMILES, y puede encontrarse una explicación de cómo traducir SMILES en estructuras en Weininger, D., *J. Chem., Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36. Todas las secuencias SMILES empleadas en la presente, así como numerosos nombres IUPAC, fueron generados empleando CambridgeSoft's ChemDraw ChemBioDraw Ultra 11.0.

20 CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C=C2=CSC=2)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC=C(C=C2)Br)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC=CC(=C2)Br)N4C=NN=C34

25 CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC=C(Br)S2)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C=C2=C(Br)SC=2)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC=C(C(F)(F)F)S2)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C=C2=C(C(F)(F)F)SC=2)N4C=NN=C34

30 CC4=CC=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCN(C)CC3)S4

CC1=CC(=CS1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCN(C)CC4

CC1=CC=C(C=C1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCN(C)CC4

CC=1C=CC=C(C=1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCN(C)CC4

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC(=CS2)C1)N4C=NN=C34

35 CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC(=CS2)Br)N4C=NN=C34

CN1CCN(CC1)C3=NC=C(C2=CC(=CS2)C(F)(F)F)N4C=NN=C34

CC=4C=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCN(C)CC3)SC=4

C1CN(CCN1)C3=NC=C(C=C2=CSC=2)N4C=NN=C34

C1CN(CCN1)C3=NC=C(C2=CC=C(C=C2)Br)N4C=NN=C34
 C=1C=C(C=C(C=1)Br)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4
 FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4
 C1CN(CCN1)C3=NC=C(C2=CC=C(Br)S2)N4C=NN=C34

5 C1CN(CCN1)C3=NC=C(C=2C=C(Br)SC=2)N4C=NN=C34
 FC(F)(F)C4=CC=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCNCC3)S4
 FC(F)(F)C1=CC(=CS1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4
 CC4=CC=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCNCC3)S4
 CC1=CC(=CS1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4

10 CC1=CC=C(C=C1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4
 CC=1C=CC=C(C=1)C2=CN=C(C3=NN=CN23)N4CCNCC4
 C1CN(CCN1)C3=NC=C(C2=CC(=CS2)C1)N4C=NN=C34
 C1CN(CCN1)C3=NC=C(C2=CC(=CS2)Br)N4C=NN=C34
 FC(F)(F)C=4C=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCNCC3)SC=4

15 CC=4C=C(C1=CN=C(C2=NN=CN12)N3CCNCC3)SC=4

La actividad de los compuestos en los ejemplos 1-90 como inhibidores de H₄R se ilustra en el siguiente ensayo. Se prevé que los otros compuestos listados anteriormente, que aún no han sido fabricados y/o ensayados, también tengan actividad en estos ensayos.

Ensayo de la actividad biológica

20 Ensayos basados en células de receptores de histamina *in vitro*

Los ensayos basados en células utilizan una señal bioluminiscente dependiente de aecurina. Las líneas de células CHO-K1 estables doblemente transfectadas que expresan H₄ o H₁ humano, la aecurina dirigida a mitocondrias, y la proteína G humana (solo H₄) Gα16 se obtuvieron en Perkin-Elmer. Las células se mantienen en medio de crecimiento F12 (de Ham) que contiene suero bovino fetal al 10% (en vol./vol.), penicilina (100 IU/ml), estreptomycin (0,1 mg/ml), zeocina (0,25 mg/ml) y geneticina (0,40 mg/ml). Los componentes del medio celular proceden de Invitrogen, Inc. Un día antes del ensayo, el medio de crecimiento se reemplaza por el mismo medio, pero excluyendo la zeocina y la geneticina. En algunos ensayos, las células previamente congeladas a una "densidad lista para el uso" se descongelan y se encuentran inmediatamente disponibles para su carga con el tinte de celenterazina-h, según se describe a continuación.

30 Para la preparación del ensayo, el medio de crecimiento se aspira y las células se enjuagan con disolución salina tamponada con fosfato sin magnesio y sin calcio, seguido de una incubación de dos a tres minutos en Versene (Invitrogen, Inc.) a 37 °C. Se añade medio de ensayo (DMEM:F12 [50:50], sin rojo fenol, que contenía albúmina de suero bovino sin proteasas 1 mg/ml) para recolectar las células liberadas, que después se centrifugan. El sedimento celular se resuspende en medio de ensayo, se centrifuga una vez más, y se resuspende en medio de ensayo hasta una densidad final de 5 × 10⁶ células/ml. Se añade tinte de celenterazina-h (500 μM en etanol) hasta una concentración final de 5 μM, y se mezcla inmediatamente. El tubo cónico que contiene las células después se envuelve en papel de aluminio para proteger al tinte, sensible a la luz. Las células se incuban durante cuatro horas más a temperatura ambiente (aproximadamente 21 °C) con una rotación de vuelco para mantenerlas en suspensión.

40 Justo antes del ensayo, las células cargadas con tinte se diluyen hasta 1,5 × 10⁶ células/ml (receptor H₄) o 0,75 × 10⁶ células/ml (receptor H₁) con más medio de ensayo. Las células se dispensan en placas de microtitulación de 1536 pocillos a 3 μl/pocillo. Para ensayar el antagonismo del receptor, se dispensan 60 nl de compuestos de ensayo a concentración 100X en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100% a los pocillos, un compuesto por pocillo en una matriz de respuesta de concentración mediante transferencia de bastoncillos pasiva, y las placas se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las placas de ensayo entonces se trasladan a un lector de placas de bioluminiscencia Lumilux (Perkin-Elmer) equipado con una pipeta de punta desechable 1536 automática. La pipeta dispensa 3 μl/pocillo de agonista (histamina, al doble de la concentración final, en la que la concentración final es una EC₈₀ previamente determinada) en medio de ensayo, con una detección de la bioluminiscencia simultánea. Se mide la actividad agonista potencial de los compuestos de ensayo por medio de ensayos separados que miden la respuesta a los compuestos de ensayo solos, sin agonista de histamina añadido. La captura de imágenes CCD en el

5 Lumilux incluye una lectura de línea de base de 5 segundos y, en general, una lectura de 40 segundos por placa después de la adición del agonista (o el compuesto de ensayo solo, en el ensayo de modo agonista). Una disminución en la señal de bioluminiscencia (medida como el área bajo la curva, o la amplitud de señal máxima menos la amplitud de señal mínima) se correlaciona con el antagonismo del receptor de una manera dependiente de la dosis. El control negativo es DMSO que carece de cualquier compuesto de ensayo. Para los ensayos de antagonistas, los controles positivos son JNJ7777120 (1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina, concentración final de 10 μM , receptor H_4) y difenhidramina (2-difenilmetoxi-N,N-dimetiletilamina, concentración final de 10 μM , receptor H_1). Para los ensayos de agonistas, el control positivo es la histamina (concentración final de 10 μM). La eficacia se mide como el porcentaje de actividad del control positivo.

10

Tabla 1 - Actividad biológica

Ejemplo n.º	EC50 del antagonista de H_4 , “+” indica $\leq 10 \mu\text{M}$, “-“ indica $> 10 \mu\text{M}$	EC50 del agonista de H_4 , “NA” indica que no hay actividad a 100 μM , “NT” indica no ensayado
1	+	NT
2	+	NT
3	+	NT
4	+	NT
5	+	NA
6	-	NT
7	+	NT
8	+	NT
9	-	NT
10	-	NT
11	+	NT
12	-	NT
13	+	NT
14	-	NT
15	+	NA
16	+	NT
17	+	NT
18	+	NT
19	+	NA
20	+	NT
21	+	NT
22	+	NA
23	+	NT
24	+	NT
25	+	NT
26	-	NT
27	+	NT

ES 2 607 125 T3

Ejemplo n.º	EC50 del antagonista de H4, “+” indica $\leq 10 \mu\text{M}$, “-“ indica $> 10 \mu\text{M}$	EC50 del agonista de H4, “NA” indica que no hay actividad a $100 \mu\text{M}$, “NT” indica no ensayado
28	-	NT
29	-	NT
30	-	NT
31	+	NT
32	-	NT
33	+	NT
34	-	NT
35	-	NT
36	-	NT
37	-	NT
38	-	NT
39	-	NT
40	+	NT
41	+	NT
42	+	NA
43	+	NA
44	+	NA
45	+	NT
46	+	NA
47	-	NA
48	+	NA
49	+	NA
50	+	NA
51	+	NT
52	-	NT
53	+	NT
54	-	NT
55	+	NT
56	+	NT
57	+	NA
58	+	NT
59	+	NT
60	+	NT

ES 2 607 125 T3

Ejemplo n.º	EC50 del antagonista de H ₄ , “+” indica ≤ 10 μM, “-“ indica > 10 μM	EC50 del agonista de H ₄ , “NA” indica que no hay actividad a 100 μM, “NT” indica no ensayado
61	+	NT
62	-	NT
63	+	NT
64	-	NT
65	-	NT
66	-	NT
67	-	NT
68	-	NT
69	+	NT
70	+	NT
71	+	NT
72	+	NT
73	-	NT
74	-	NT
75	-	NT
76	-	NT
77	+	NT
78	+	NT
79	+	NT
80	-	NT
81	+	NT
82	+	NT
83	+	NT
84	-	NT
85	+	NT
86	-	NT
87	+	NA
88	+	NT
89	+	NT
90	+	NT

Ensayo *in vivo*

Evaluación del antagonismo de H₄ - Modelo de la rinitis alérgica en ratones Balb/C

Animales

Los ratones BALB/c hembra de 6-12 semanas de edad se obtuvieron en Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Todos los animales experimentales empleados en este trabajo se manipularon con el protocolo aprobado por the Institutional Animal Care and Use Committee of the National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO.

5 Inducción y medición de la rinitis alérgica

El protocolo de ensayo es similar al descrito en Miyahara, S. *et al.* (2005), *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116:1020-1027. El papel del receptor H4 en este modelo ha sido validado [Shiraishi, Y. *et al.* (2009), *J. Allergy Clin. Immunol.*, 123:S56]. Brevemente, los ratones recibieron inyecciones intraperitoneales de 20 µg de ovoalbúmina (OVA, calidad V; Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.), previamente emulsionada en 2,25 mg de alumbre (AlumImject; Pierce, Rockford, IL) en un volumen total de 100 µl (fase de sensibilización). Las inyecciones se realizaron en los días 0 y 14. Comenzando a partir del día 28 en adelante (fase de exposición), los ratones recibieron una instilación intranasal de OVA (25 mg/ml en disolución salina tamponada con fosfato), 15 µl en cada orificio nasal sin anestesia. Las instilaciones se realizaron durante 6 días para evocar la inflamación y congestión nasal. Los compuestos se ensayaron para su capacidad para prevenir la inducción de la inflamación y congestión nasal mediante una instilación intranasal 2,5 horas antes de la instilación de OVA. Las instilaciones de los compuestos se realizaron empleando 10 µl (al 0,1% en peso/volumen [1 mg/ml]) en cada orificio nasal sin anestesia, en vehículo de formulación: (a) disolución salina no tamponada [pH aproximadamente 6,0], Tween-80 al 0,2% en volumen/volumen (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), o (b) acetato de sodio 50 mM [pH 5,0], cloruro de sodio 100 mM, Tween-80 al 0,2% en volumen/volumen. En el día 4 (fase temprana) y el día 7 (fase tardía) después de comenzar con las exposiciones de OVA se midió la frecuencia respiratoria (RF) en animales conscientes mediante una pletismografía de cuerpo entero confinado en una cámara (WBP) [Buxco Research Systems, Troy, Nueva York]. Debido a que los ratones solo pueden respirar por la nariz, la inflamación y congestión nasal inducidas por OVA produce una disminución en la frecuencia de respiración. Los compuestos que bloquean la inflamación y congestión nasal inducida por OVA evitan la disminución en RF comparado con el control positivo (instilación solo con vehículo de formulación, antes de la exposición a OVA). El ensayo de control negativo mide la línea de base de RF, en el que la exposición se realiza con disolución salina tamponada con fosfato que no contiene OVA. Después de la pletismografía de cuerpo entero en el día 7, se midió la impedancia del flujo de aire nasal según se ha descrito (R_{NA} , véase la sección de métodos de Miyahara S. *et al.* [anterior] en el material suplementario en línea en the Journal of Allergy and Clinical Immunology: www.jacionline.org), empleando un ventilador diseñado ad hoc (Flexivent; Scireq, Montreal, Quebec, Canadá). Después de la medición de la impedancia del flujo de aire, el estudio terminó y los animales se sometieron a eutanasia.

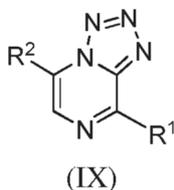
Se espera que muchos de estos compuestos, cuando se ensayen, sean activos y tengan una utilidad similar a los que ya se han ensayado. En la siguiente tabla 2, las entradas con "+" son activos y estadísticamente significativos, comparados con el control positivo (basado en el error estándar del promedio). Las entradas con "-" son débilmente activos, o inactivos (estadísticamente indistinguibles del control positivo).

Tabla 2 - Actividad *in vivo*

Ejemplo n.º	Dosificación	WBP, día 4 +: aumento en RF frente al control positivo -: no hay aumento en RF frente al control positivo
42	0,1%, en p/v	+
46	0,1%, en p/v	+

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmulas estructural (IX):

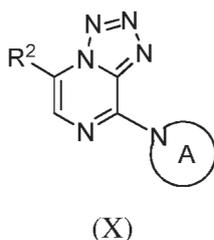


o una de sus sales, en la que:

5 R^1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R^2 se elige de heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (X):

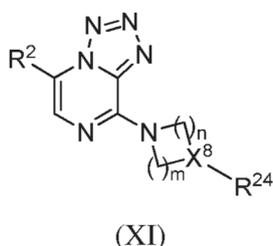


10 o una de sus sales, en la que:

A se elige de un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales está unido a través de un nitrógeno del anillo al núcleo central y cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

15 R^2 se elige de fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, y pirazina, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

3.- El compuesto según la reivindicación 2, que tiene la fórmula estructural (XI):



o una de sus sales, en la que:

20 X^8 se elige de CH y N;

m y n son cada uno un número entero elegido de 1 y 2;

R^2 se elige de fenilo, furano, tiofeno, y tiazol, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, ciano, amino inferior, hidroxilo, y nitro; y

R²⁴ se elige de hidrógeno, amino, y alquilo inferior.

4.- El compuesto según la reivindicación 3, o una de sus sales, en el que:

X⁸ es CH;

m y n son cada uno 1; y

5 R²⁴ se elige de hidrógeno, amino, y alquilo inferior.

5.- El compuesto según la reivindicación 4, o una de sus sales, en el que R²⁴ es amino.

6.- El compuesto según la reivindicación 5, o una de sus sales, en el que R²⁴ es NHCH₃.

7.- El compuesto según la reivindicación 3, o una de sus sales, en el que:

X⁸ es N;

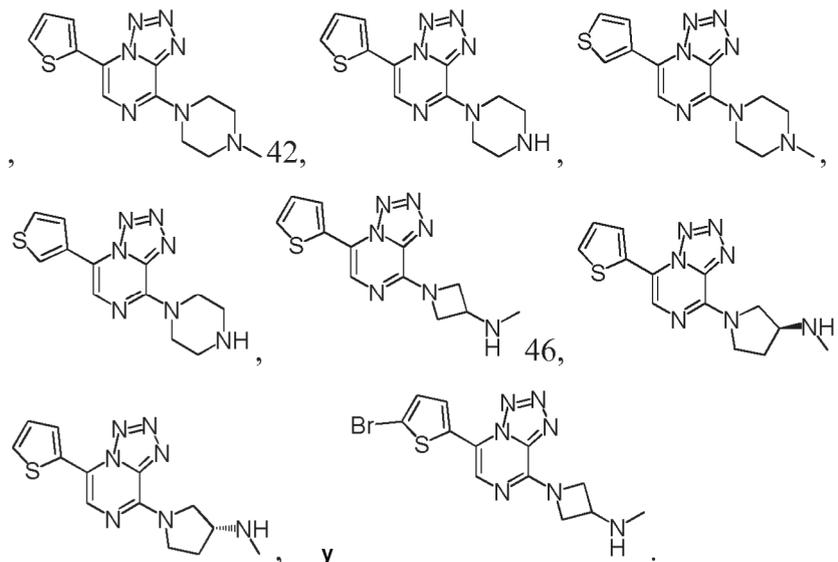
10 m y n son cada uno 2; y

R²⁴ se elige de hidrógeno y alquilo inferior.

8.- El compuesto según la reivindicación 7, o una de sus sales, en el que R²⁴ se elige de hidrógeno y metilo.

9.- El compuesto según la reivindicación 8, o una de sus sales, en el que R²⁴ es metilo.

10.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se elige de:



15 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 ó 10, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12.- Una composición farmacéutica que comprende:

a. un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 10;

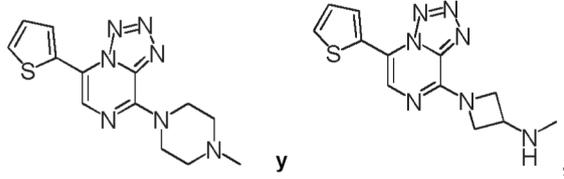
b. otro agente terapéutico; y

20 c. uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

13.- La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el otro agente terapéutico es un antagonista de H₁R.

25 14.- La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el antagonista de H₁R se elige de acrivastina, alcaftadina, antazolina, azelastina, bromazina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, desloratidina, difenhidramina, difenilpiralina, ebastina, emedastina, epinastina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levocetirizina, loratidina, metildazina, mizolastina, prometazina, olopatadina, y triprolidina.

15.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se elige de:



o una de sus sales.