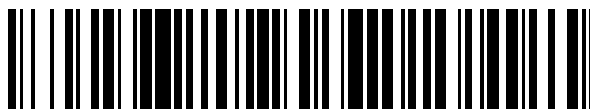


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 549**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61P 7/00	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)		
A61K 31/5375	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 37/08	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/CN2012/076576**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12167733**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12797167 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2718293**

54 Título: **Piridopirazinas sustituidas como nuevos inhibidores de SYK**

30 Prioridad:

08.06.2011 WO PCT/CN2011/075431

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

05.03.2018

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)
Building 4, 720 Cailun Road, ZJ., Hi-tech Park
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**SU, WEI-GUO;
DENG, WEI y
JI, JIANGUO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 657 549 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

Piridopirazinas sustituidas como nuevos inhibidores de SYK

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridopirazina, composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de uso para los mismos.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. La tirosina quinasa del bazo (Syk) es un miembro de la familia Syk de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de células B así como de la activación, señalización y supervivencia de células B maduras.

10 Syk es una tirosina quinasa no receptora que desempeña papeles críticos en la señalización mediada por inmunorreceptores e integrinas en una variedad de tipos celulares, que incluyen células B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, células T, células asesinas naturales, plaquetas y osteoclastos. Los inmunorreceptores como se describen en este documento incluyen inmunorreceptores clásicos y moléculas de tipo inmunorreceptor. Los inmunorreceptores clásicos incluyen receptores de antígenos de células B y
15 de células T, así como diversos receptores de inmunoglobulinas (receptores de Fc). Las moléculas inmunorreceptoras están estructuralmente relacionadas con inmunorreceptores o participan en vías de transducción de señal similares, y están principalmente involucradas en funciones inmunes no adaptativas, que incluyen, por ejemplo, activación de neutrófilos, reconocimiento de células asesinas naturales y actividad de osteoclastos. Las integrinas son receptores de la superficie celular que desempeñan papeles clave en el control de la adhesión y activación de los leucocitos en
20 la inmunidad tanto innata como adaptativa.

La unión del ligando conduce a la activación tanto de inmunorreceptores como de integrinas, lo que da como resultado la activación de quinasas de la familia Src y la fosforilación de motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptor (ITAM) en la cara citoplasmática de adaptadores transmembrana asociados a receptores. Syk se une a los motivos ITAM fosforilados de los adaptadores, lo que lleva a la activación de Syk y la posterior fosforilación y
25 activación de las vías de señalización corriente abajo.

Syk es esencial para la activación de células B a través de la señalización del receptor de células B (BCR). SYK se activa al unirse a BCR fosforilada y de este modo inicia los eventos de señalización temprana después de la activación de BCR. La señalización de células B a través de BCR puede conducir a una amplia gama de resultados biológicos, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y la duración de las señales BCR deben estar reguladas con precisión. La señalización mediada por BCR aberrante puede causar la activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los ratones que carecen de Syk muestran una maduración deteriorada de las células B, disminución de la producción de inmunoglobulinas, respuestas inmunes independientes de las células T comprometidas y marcada
30 atenuación de la señal de calcio sostenida tras la estimulación con BCR.

Un gran cuerpo de evidencia apoya el papel de las células B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para reducir las células B representan un enfoque para el tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Se sabe que los autoanticuerpos y sus complejos inmunes resultantes desempeñan papeles patogénicos en la enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria. La respuesta patogénica a estos anticuerpos depende de la señalización a través de Receptores Fc, que a su vez depende de Syk. Debido al papel de Syk en la activación de células B, así como a la señalización dependiente de FcR, los inhibidores de Syk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por células B, incluida la producción de autoanticuerpos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de Syk en las células se propone como un tratamiento para la enfermedad autoinmune a través de sus efectos sobre la producción de autoanticuerpos.

45 Syk también juega un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por FCεRI y la activación de eosinófilos. Por lo tanto, Syk está implicado en trastornos alérgicos, incluido el asma. Syk se une a la cadena gamma fosforilada de FCεRI a través de sus dominios SH2 y es esencial para la señalización corriente abajo. Los mastocitos deficientes Syk muestran una degranulación defectuosa y secreción de ácido araquidónico y citoquina. Esto también se ha demostrado para los agentes farmacológicos que inhiben la actividad de Syk en los mastocitos. Los oligonucleótidos antisentido Syk inhiben la infiltración inducida por antígeno de eosinófilos y neutrófilos en un modelo animal de asma. Los eosinófilos deficientes en Syk también muestran activación alterada en respuesta a la estimulación FCεRI. Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de Syk pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluido el asma.

55 Syk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Syk en ratones se asocia con una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE, que causa una marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias. Además,

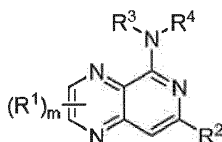
se ha demostrado que los inhibidores de Syk inhiben la anafilaxis cutánea pasiva inducida por antígeno, la broncoconstricción y el edema bronquial en ratas.

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia gravis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en adultos (DRA) y asma. Además, se ha informado que Syk desempeña un papel importante en la señalización tónica independiente del ligando a través del receptor de células B, que se sabe que es una importante señal de supervivencia en las células B. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluido el linfoma de células B y la leucemia.

- 10 El documento WO2012/123312 se refiere a derivados de pirido[3,4-b]pirazina como inhibidores de tirosina quinasa del bazo (Syk); el documento WO/2003/057695 da a conocer 1,6-naftiridinas para el mismo fin. Los documentos WO 2009/099801 y WO 2011/014795 describen derivados de pirido[4,3-d]pirimidinona para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de quinasa anormal o desregulada.

Resumen

- 15 Aquí se divulga al menos un compuesto de fórmula (I):



(I)

y/o su mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o mezclas de relación opcional, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

- 20 R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -CN, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido,

R^2 es $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_nNR^5R^6$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido;

- 25 o es cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, -CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido,

- 30 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, a excepción de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, -CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido,

- 35 o R^3 y R^4 , junto con el átomo de N al que están unidos, pueden formar un anillo bicíclico o espirocíclico fusionado monocíclico de 4-12 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales elegidos entre N, O y S, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, -CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido,

m es 0, 1 o 2,

n es 1 o 2,

- 45 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, a excepción de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilacilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y amida opcionalmente sustituida, sulfonamida opcionalmente sustituida,

o R⁵ y R⁶, R⁵ y R⁷, R⁵ y R⁸, R⁵ y R⁹ y R⁵ y R¹⁰ junto con el(los) átomo(s) al que están unidos pueden formar un anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilalilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y amida opcionalmente sustituida, sulfonamida opcionalmente sustituida.

en el que cada grupo opcionalmente sustituido anterior para el que el(los) sustituyente(s) está(n) no designado(s) específicamente, puede estar no sustituido o sustituido independientemente con, por ejemplo, uno o más, tales como uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroarilo-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄ fenilo, - C₁-C₄alquilo-OH, -alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alcoalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N (alquilo C₁-C₄) (C₁-C₄ alquilo), -NH (alquilo C₁-C₄), -N (alquilo C₁-C₄) (alquilfenilo C₁-C₄), -NH (alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo, -CO₂H, -C (O) alquilo O C₁-C₄, -CON (alquilo C₁-C₄) (alquilo C₁-C₄), -CONH (alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC (O) (alquilo C₁-C₄), -NHC (O) (fenilo), -N (alquilo C₁-C₄) C (O) (alquilo C₁-C₄), -N (alquilo C₁-C₄) C (O) (fenilo), -C (O) alquilo C₁-C₄, -C (O) C₁-C₄ fenilo, -C (O) C₁-C₄ haloalquilo, -OC (O) C₁-C₄ alquilo, -SO₂ (C₁-C₄ alquilo), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (C₁-C₄) haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquilo C₁-C₄), -SO₂N H (fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄), en el que cada uno de fenilo, arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegido entre halo, cicloalquilo, heterociclo, alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄-OH, alquil C₁-C₄-alquilo O- C₁-C₄, haloalquilo-O- C₁-C₄, ciano, nitro, -NH₂, -CO₂H, -C (O) O C₁-C₄ alquilo, -CON (C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilo), -CONH (C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC (O) (alquilo C₁-C₄), -N (alquilo C₁-C₄) C (O) (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (C₁-C₄) haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquilo C₁-C₄), -SO₂NH (fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

También se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en este documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método para inhibir la actividad de Syk quinasa que comprende inhibir dicha actividad con una cantidad eficaz de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en este documento.

También se describe un método para tratar a un sujeto con una enfermedad inflamatoria reconocida sensible a la inhibición de Syk que comprende administrar a dicho sujeto en una necesidad reconocida del mismo una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad, de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en el presente documento.

Como se usa en la presente especificación, las siguientes palabras, expresiones y símbolos generalmente pretenden tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en lo que sigue:

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

El término "alquilo" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-18, preferiblemente 1-12, más preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. "Alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-6, preferiblemente 1-4 átomos de carbono.

Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1-18, preferiblemente 1-12, más preferiblemente 1-6 átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a un alcoxi lineal o ramificado, en el que la porción alquilo contiene 1-6, preferiblemente 1-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces C=C y 2-10, preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo y 2-butenilo.

El término "alquino" en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene uno o más enlaces triples C≡C y 2-10, preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados), pero no completamente conjugados, y no arilo, como se define en el presente documento.

"Arilo" abarca:

- 5 Anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

- 10 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el aromático carbocíclico anillo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se nombran como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un el grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a

- 20 anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbón;

anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono y donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

- 25 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

- 30 Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión está en el anillo heteroaromático.

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

- 35 Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

- 40 Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

- 45 Por "heterociclo" se entiende un anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4 a 12 miembros que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S fusionado con cicloalquilo de 5, 6 y 7 miembros, heterocíclico, carbocíclico aromático o anillo heteroaromático, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. "Heterociclo" también se refiere a un anillo espirocíclico alifático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más dobles enlaces (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido por oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterociclo no es un heteroarilo como se define en este documento.

Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo (numerados desde la posición de enlace asignada prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que se asigna prioridad al oxígeno 1). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no están destinados a introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y una formulación posterior como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, se debe entender que cuando se menciona (cicloalquil) alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la parte de alquilo.

En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a dos hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente con dos selecciones del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a tres hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente con tres selecciones del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más grupos" se refiere a cuatro hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente con cuatro selecciones del grupo indicado de sustituyentes.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen, aunque sin limitación, cuando sea posible, en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia sin experimentación indebida, sus regioisómeros, sus derivados de N-óxido, sus isómeros ópticos, tales como enantiómeros y diastereómeros, mezclas de enantiómeros, que incluyen racematos, mezclas de diastereómeros y otras mezclas de los mismos, en la medida en que pueden ser preparados por un experto en la materia mediante experimentación rutinaria. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos o mezclas de enantiómeros o diastereómeros. La resolución de los racematos o mezclas de diastereómeros, si es posible, se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una cromatografía líquida de columna quiral a alta presión (HPLC). Además, cuando sea posible, dichos compuestos incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en este documento existen en diversas formas tautoméricas, el término "compuesto" pretende incluir, en la medida en que se puedan realizar sin una experimentación excesiva, todas las formas tautoméricas del compuesto. Dichos compuestos también incluyen formas cristalinas que incluyen polimorfos y clatratos, en la medida en que los puede realizar un experto en la materia sin una experimentación excesiva. De manera similar, el término "sal" pretende incluir todos los isómeros, racematos, otras mezclas, formas Z y E, formas tautoméricas y formas cristalinas de la sal del compuesto, en la medida en que puedan ser fabricadas por alguien de habilidad ordinaria en la técnica sin excesiva experimentación.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato como acetato, sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y sales similares. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si un compuesto descrito en este documento se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener alcalinizando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse sin excesiva experimentación para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Un "solvato", tal como un "hidrato", se forma mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos, que incluyen hidratos, de compuestos, en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia mediante experimentación rutinaria. De forma similar, "sales" incluye solvatos, tales como hidratos, de sales, en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia mediante experimentación rutinaria.

5 Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, que incluyen monohidratos y hemihidratos, en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia mediante experimentación rutinaria.

Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia mediante experimentación rutinaria. De manera similar, "sales" incluye quelatos de sales.

10 Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto" en la medida en que los pueda realizar un experto en la materia mediante experimentación rutinaria.

15 El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de enlaces de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como donador de enlaces de hidrógeno). Los donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados son bien entendidos en química médica (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326 (1984)).

20 of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas unibles a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

El término "agente activo" se usa para indicar una sustancia química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es una sustancia química que tiene utilidad farmacéutica.

25 "Tratamiento", "tratar" o "tratamiento" o "alivio" se refiere a administrar al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, o que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno, o tiene una predisposición hacia una enfermedad o trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, atenuar, alterar, remediar, suavizar, mejorar o afectar el cáncer, los síntomas de la enfermedad o trastorno, o la predisposición hacia la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser una enfermedad inflamatoria.

30 enfermedad o trastorno puede ser cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser una enfermedad inflamatoria.

El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en la presente que es eficaz para "tratar", como se definió anteriormente, una enfermedad o trastorno en un sujeto sensible a la inhibición de Syk. La cantidad efectiva puede causar cualquiera de los cambios observables o mensurables en un sujeto como se describe en la definición de "que trata", "tratar", "tratamiento" y "alivio" anterior. Por ejemplo, en el caso del cáncer, la cantidad efectiva puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos que incluyen, por ejemplo, la diseminación del tumor en tejido blando y hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de Syk quinasa.

40 síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de Syk quinasa.

El término "cantidad efectiva" también puede referirse a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento eficaz para inhibir la actividad de Syk en un sujeto sensible a la inhibición de Syk.

45 a la inhibición de Syk.

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de Syk" se refiere a una disminución en la actividad de Syk quinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento, con respecto a la actividad de Syk quinasa en la ausencia del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento con la Syk quinasa, o debido a la interacción del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita aquí, con uno o más de otros factores que a su vez afectan la al menos una actividad de quinasa. Por ejemplo, la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita aquí, puede disminuir la al menos una actividad de quinasa uniéndose directamente a la Syk quinasa, al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la al menos una actividad de quinasa, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de al menos una quinasa presente en la célula u organismo.

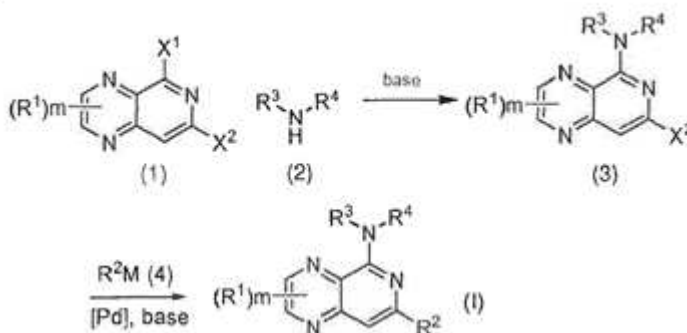
55 del mismo descrita aquí, puede disminuir la al menos una actividad de quinasa uniéndose directamente a la Syk quinasa, al causar (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la al menos una actividad de quinasa, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de al menos una quinasa presente en la célula u organismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a al menos un compuesto elegido de los compuestos 1 a 17, 19-58, 60-209, 211-288 y 290-516 o su mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La presente invención se refiere además a una composición que comprende (i) al menos un compuesto de la reivindicación 1, o su mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) al menos uno portador farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una mezcla racémica, enantiómero, diastereómero, tautómero o una mezcla de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la presente invención para uso como medicina. Además, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una mezcla racémica, enantiómero, diastereómero, tautómero o una mezcla de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por Syk, en la que la enfermedad mediada por Syk es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad alérgica, una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad autoinmune o citopenia.

Los compuestos descritos en el presente documento, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles por métodos bien conocidos en la técnica, tomados junto con la descripción en esta solicitud de patente. Los siguientes esquemas ilustran métodos para la preparación de la mayoría de los compuestos descritos en este documento.

Esquema I



Como se muestra en el Esquema I, los compuestos de fórmula (1) pueden reaccionar con los compuestos de fórmula (2), donde n , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen aquí, X^1 y X^2 se eligen entre Cl, Br o I, en la presencia de una base, tal como pero sin limitarse a K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, Et_3N o diisopropiletilamina (DIPEA), para dar compuestos de fórmula (3) que pueden reaccionar con compuestos de fórmula (4), donde R^2 es como se define en la presente, M se elige entre ácido/éster borónico o un estaño sustituido con grupos alquilo C_1 - C_4 , bajo la catálisis de un reactivo de paladio, tal como, pero sin limitación, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(PPh_3)_4$, y un ligando, tal como pero no limitado a Ph_3P , tBu_3P , 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) o cloruro de 1,3-bis(2,6-dipropilfenil)-1H-imidazol-3-io, en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, $t-BuONa$, $t-BuOK$, Et_3N o diisopropiletilamina (DIPEA), para dar el compuesto de fórmula (I).

Los compuestos así obtenidos se pueden modificar adicionalmente en sus posiciones periféricas para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética se describen, por ejemplo, en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones subsiguientes de los mismos.

Antes del uso, el al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, se puede purificar mediante cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta resolución, cristalización u otros métodos adecuados.

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, se puede administrar de diversas maneras conocidas, tales como oralmente, parenteralmente, mediante pulverización por inhalación, o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Una composición oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, tabletas, cápsulas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. Los vehículos comúnmente usados para tabletas incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio,

también se añaden típicamente a las tabletas. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

- 5 Se puede formular una composición inyectable estéril (por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa) de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. El Intermedio inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en el Intermedio de los inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares.

- Una composición de inhalación se puede preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se puede preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros solubilizantes o agentes dispersantes conocidos en la técnica.

- Una composición tópica se puede formular en forma de aceite, crema, loción, ungüento y similares. Los vehículos adecuados para la composición incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de alto peso molecular (mayores que C12). En algunas divulgaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es uno en el que el ingrediente activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que impartan color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en esas formulaciones tópicas. Se pueden encontrar ejemplos de tales potenciadores en las Patentes de los Estados Unidos 3,989,816 y 4,444,762.

- Las cremas pueden formularse a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja autoemulsionante y agua en la que se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, tal como aceite de almendras. Un ejemplo de tal crema es uno que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abejas, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendra. Los ungüentos se pueden formular mezclando una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal, como el aceite de almendras, con parafina blanda caliente y permitiendo que la mezcla se enfríe. Un ejemplo de tal pomada es uno que incluye aproximadamente 30% en peso de aceite de almendra y aproximadamente 70% en peso de parafina blanda blanca.

- Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo que es compatible con los ingredientes activos de la composición (y en algunas divulgaciones, capaz de estabilizar los ingredientes activos) y que no es perjudicial para el sujeto que se va a tratar. Por ejemplo, agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que forman complejos específicos, más solubles con al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento), pueden utilizarse como excipientes farmacéuticos para la administración de los ingredientes activos. Ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y pigmentos tales como D&C Yellow # 10.

- Se pueden usar ensayos in vitro adecuados para evaluar preliminarmente la eficacia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, para inhibir la actividad de Syk quinasa. El al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, pueden examinarse adicionalmente para determinar su eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediante ensayos in vivo. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tiene enfermedad inflamatoria y se puede acceder a sus efectos terapéuticos. En base a los resultados, también se puede determinar un rango de dosificación apropiado y una ruta de administración para animales, como los humanos.

También se proporciona un método para inhibir la actividad de Syk quinasa. El método comprende poner en contacto la al menos una quinasa con una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento eficaz para inhibir la actividad de la Syk quinasa.

- 55 El al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en el presente documento se puede usar para lograr un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo, en sujetos con una enfermedad inflamatoria o un trastorno inflamatorio. El término "enfermedad inflamatoria" o "trastorno inflamatorio" se refiere a estados patológicos que resultan en inflamación, típicamente causada por quimiotaxis de neutrófilos. Ejemplos de tales trastornos incluyen enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen psoriasis y dermatitis atópica;

esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa); trastornos de reperfusión isquémica que incluyen lesión por reperfusión de tejido quirúrgico, afecciones isquémicas miocárdicas tales como infarto de miocardio, paro cardíaco, reperfusión después de cirugía cardíaca y constricción después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, accidente cerebrovascular y aneurismas aórticos abdominales; edema cerebral secundario a apoplejía; trauma craneal, choque hipovolémico; asfixia; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; lesión pulmonar aguda; la enfermedad de Behcet; dermatomiositis; polimiositis; esclerosis múltiple (EM); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; osteoartritis; nefritis lúpica; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión orgánica múltiple secundario a septicemia o trauma; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo que incluyen glomerulonefritis; septicemia; sarcoidosis; respuestas inmunopatológicas al trasplante de tejido/órgano; inflamaciones del pulmón, incluyendo pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasias, panbronquiolitis difusa, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis quística; etc. Las indicaciones preferidas incluyen, sin limitación, inflamación crónica, diabetes autoinmune, artritis reumatoide (AR), espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, esclerosis múltiple (EM), asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad, psoriasis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Alzheimer y piresis, junto con cualquier enfermedad o trastorno relacionado con la inflamación y trastornos relacionados.

El al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento pueden usarse para lograr un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo, en sujetos con una enfermedad autoinmune. El término "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad o trastorno que surge y/o se dirige contra los propios tejidos u órganos de un individuo, o un cosegregado o manifestación de los mismos, o una afección resultante del mismo. Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, entre otros, lupus, miastenia gravis, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR), psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y púrpura trombocitopénica idiopática y trastorno proliferativo mielóide, como mielofibrosis, PV/ET (postpolicitemia/mielofibrosis esencial por trombocitemia).

En algunas divulgaciones, el al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, se administra junto con otro agente terapéutico. En algunas divulgaciones, el otro agente terapéutico es uno que normalmente se administra a pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio o un agente antineoplásico, dependiendo de la enfermedad o condición que se trate. El al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, se puede administrar con el otro agente terapéutico en una única forma de dosificación o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento.

En algunas divulgaciones, el al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento, se administra junto con un agente antiinflamatorio. Ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen corticosteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, acetonida de triamcinolona o budesonida), agentes modificadores de la enfermedad (por ejemplo, antipalúdicos, metotrexato, sulfasalazina, mesalamina, azatioprina, 6-mercaptopurina, metronidazol, oro inyectable y oral, o D-penicilamina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, acetaminógeno, aspirina, salicilato de sodio, cromoglicato de sodio, salicilato de magnesio, salicilato de magnesio y colina, ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno calcio, fluriprofeno, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, meclofenamato, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, nabumetona, oxaprozina, fenil butil nitrona (PBN), sulindaco o tolmetina), inhibidores de COX-2, inhibidores de la síntesis/liberación de citoquinas (por ejemplo, anticuerpos anticitoquinas, anticuerpos antirreceptores de citoquinas, y similares).

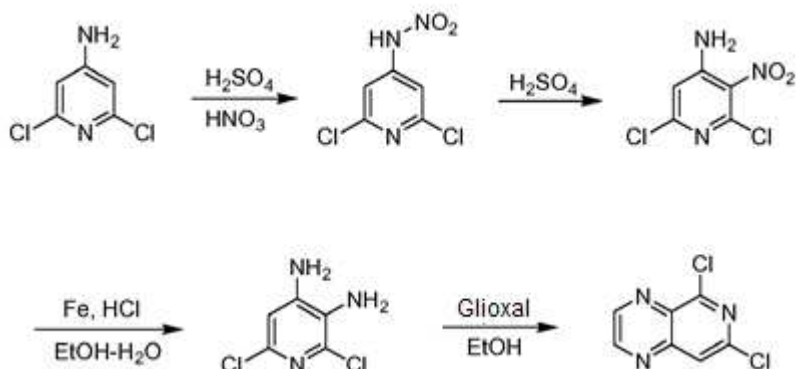
Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ser puramente de ejemplo y no deben considerarse limitantes de ninguna manera. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados de centígrados y la presión está en o cerca de la atmosférica. Todos los datos de MS fueron verificados por Agilent 6120 y/o Agilent 1100. Todos los reactivos, excepto los intermedios, usados en esta invención están disponibles comercialmente. Todos los nombres de los compuestos, excepto los reactivos, fueron generados por Chemdraw 8.0.

En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

Boc tert-butoxicarbonilo

- Boc₂O di-t-butil-dicarbonato
- CDI N,N'-Carbonildiimidazol
- DAST Dietilaminoazufre trifluoruro
- DCM diclorometano
- 5 DMF N,N-dimetilformamida
- DMAP 4-dimetilaminopiridina
- DIPEA N,N-Diisopropiletilamina
- Clorhidrato de EDCI 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- EtOAc/EA acetato de etilo
- 10 Et₃N trietilamina
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio
- Ácido acético HOAc
- HOBt Hidroxibenzotriazol
- ml mililitros
- 15 Min minutos
- MeOH Metanol
- MsCl cloruro de metanosulfonilo
- NaH hidruro de sodio
- PE Éter de petróleo
- 20 Dicloruro de Pd(dppf)Cl₂ 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)
- Pd₂(dba)₃ tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
- Pd(PPh₃)₄ tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
- PPh₃ trifenilfosfina
- TBDMSCl cloruro de tert-Butildimetilsililo
- 25 TMSNCO trimetilsililo isocianato
- THF tetrahidrofurano
- Intermedio 1
- 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina



(A) N-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida

Se añadió lentamente 2,6-dicloropiridin-4-ilamina (10.0 g, 61 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (64 mL) a la velocidad necesaria para mantener la temperatura de reacción interna <10°C. La mezcla se enfrió después a -5°C y se añadió ácido nítrico (90%, 30 mL) gota a gota para mantener la temperatura de reacción por debajo de 0°C durante un período de 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se vertió en agua helada (500 mL). El compuesto del título se aisló por filtración y se secó a vacío para la siguiente etapa.

(B) 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina

Se añadió lentamente N-(2,6-dicloropiridin-4-il) nitramida de la etapa previa a ácido sulfúrico concentrado (64 mL) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción interna <40°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 100°C durante 1 hora, y se vertió en agua helada (300 mL) y se alcalinizó con 6 M de solución de NaOH (aproximadamente 190 mL) para alcanzar un pH=9.5. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

(C) 2,6-dicloropiridina-3,4-diamina

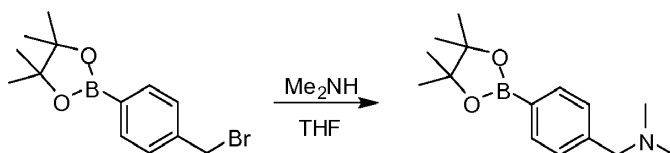
A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina en etanol (150 mL) se añadió polvo de hierro (14.3 g, 0.255 mol), agua (46 mL), y luego HCl concentrado (28 mL). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 95°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío. El producto crudo se trató a continuación con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7.85 g del compuesto del título (86.5% de rendimiento).

(D) 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina

Una mezcla de la solución de 2,6-dicloropiridina-3,4-diamina (7.85 g, 0.044 mol) en etanol y 40% de solución de glioxal en agua (26 g, 0.178 mol) se calentó a reflujo durante la noche. Luego se enfrió a temperatura ambiente, y los precipitados se recogieron, se lavaron con EtOH y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (7.32 g, 83% de rendimiento).

Intermedio 2

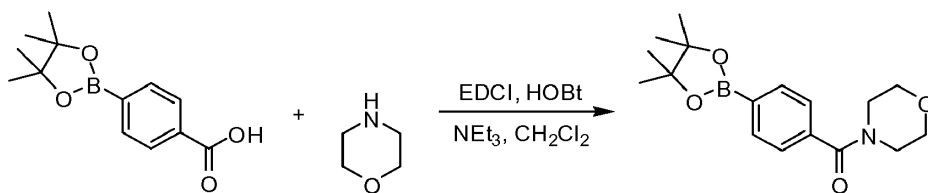
N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina



Una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 0.673 mmol) y Me₂NH acuoso (4 mL) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. MS (m/z): 262 (M+H)⁺.

Intermedio 3

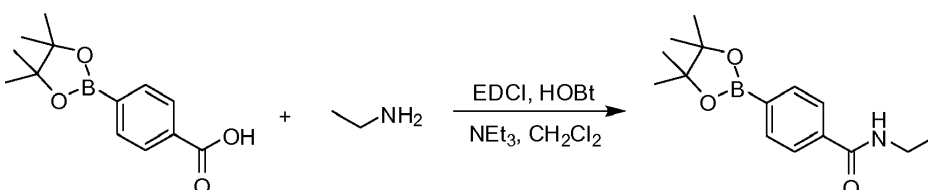
Morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona



A una solución de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (200 mg, 0.806 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió EDCI (232 mg, 1.21 mmol), HOBt (163 mg, 1.21 mmol), morfolina (0.11 mL, 1.21 mmol) y Et_3N (0.22 mL, 1.61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se trató con $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ y se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (207 mg, 81% de rendimiento). MS (m/z): 318 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Intermedio 4

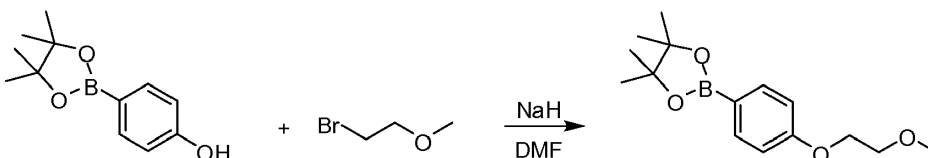
N-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 3 usando en su lugar ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y etilamina. MS (m/z): 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Intermedio 5

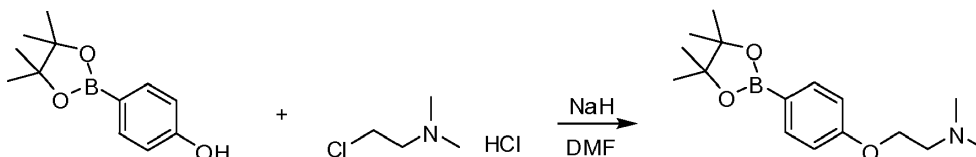
2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (150 mg, 0.682 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH al 60% (136 mg, 3.41 mmol) y 2-bromoetil metil éter (0.13 mL, 1.363 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (114 mg, 60% de rendimiento).

Intermedio 6

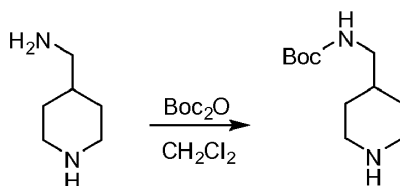
N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina



A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (258 mg, 0.509 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH al 60% (204 mg, 5.09 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (220 mg, 1.527 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió a la temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (100 mg, 29% de rendimiento).

Intermedio 7

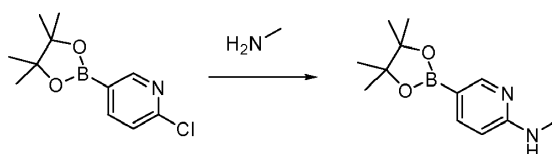
Piperidin-4-ilmetilcarbamato de tert-butilo



Una solución de 4-aminometilpiperidina (242 mg, 2.12 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (Boc_2O) (463 mg, 2.12 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución luego se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

Intermedio 8

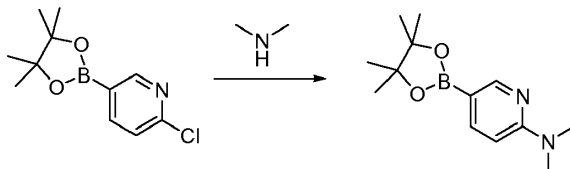
N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



Una mezcla de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (200 mg, 0.84 mmol), metanamina (277 mg, 8.4 mmol), y DIPEA (0.35 mL, 2.01 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se concentró a presión reducida, y el residuo se trató en EtOAc. El sólido insoluble se eliminó por filtración y la solución orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

Intermedio 9

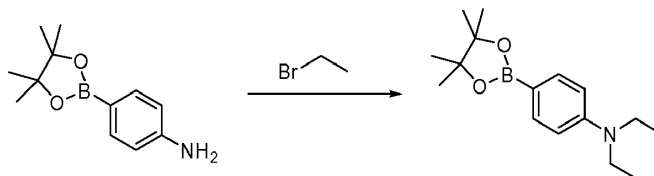
N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del intermedio 8 excepto que se usó 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y dimetilamina.

Intermedio 10

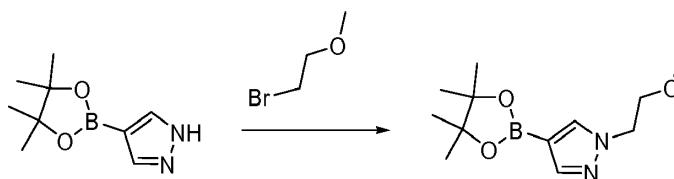
N,N-diethyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina



Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina (100 mg, 0.45 mmol) y bromoetano (200 mg, 1.8 mmol), NaH (100 mg, 1.8 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo usado para la siguiente etapa. MS (m/z): 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 11

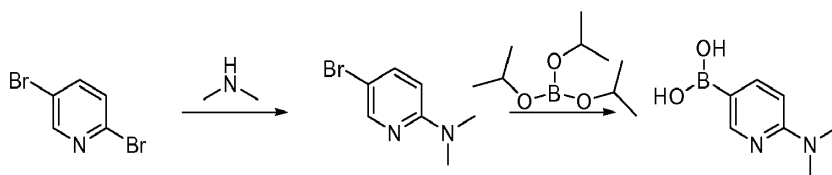
1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (200 mg, 1.03 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (280 mg, 2.01 mmol) y NaH (200 mg, 4 mmol) en THF (15 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl (ac) y se extrajo con EtOAc. El sólido insoluble se eliminó por filtración y la solución orgánica se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z): 253 (M+H)⁺.

Intermedio 12

Ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico



10 (A) 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina

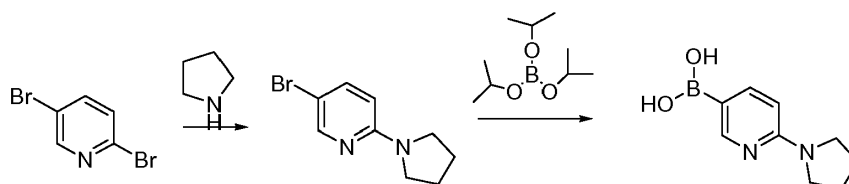
Una solución de 2,5-dibromopiridina (10 g, 42.3 mmol) en dimetilamina acuosa (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se trató con EtOAc/PE. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título. MS (m/z): 201 (M+H)⁺, 203 (M+H)⁺.

(B) Ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico

15 Se trató una solución de 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina (500 mg, 2.5 mmol) en THF (10 mL) con n-BuLi (1.2 mL, 3 mmol) a -72°C por 2 horas. A continuación, se añadió borato de triisopropilo (705 mg, 3.75 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -72°C durante 1 hora adicional y se calentó lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente MeOH, y los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título. MS (m/z): 167 (M+H)⁺.

20 Intermedio 13

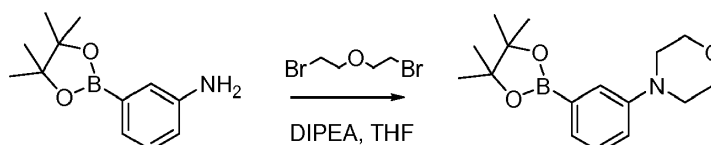
Ácido 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del intermedio 12 usando los reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica. MS (m/z): 193 (M+H)⁺.

Intermedio 14

4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina

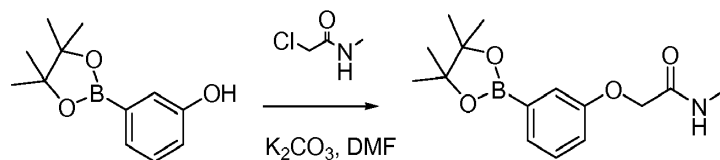


Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina (164 mg, 0.75 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (418 mg, 1.8 mmol) y DIPEA (0.64 mL, 3.6 mmol) en THF (2 mL) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para dar el compuesto del título. MS (m/z): 290 (M+H)⁺.

Intermedio 15

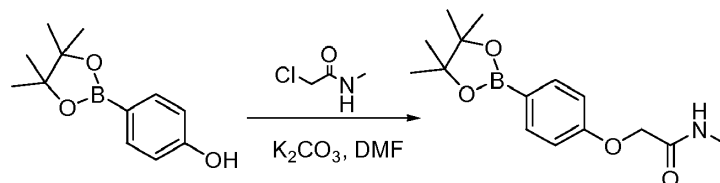
N-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetamida



Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (220 mg, 1.0 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (129 mg, 1.2 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título con un rendimiento del 72%. MS (m/z): 292 (M+H)⁺.

Intermedio 16

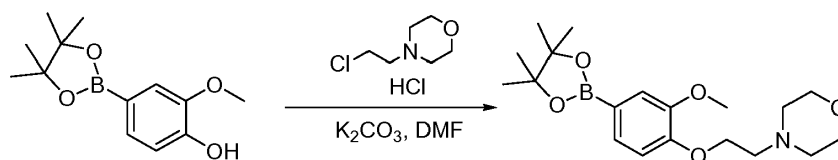
N-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del intermedio 15 usando los reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica. MS (m/z): 292 (M+H)⁺.

Intermedio 17

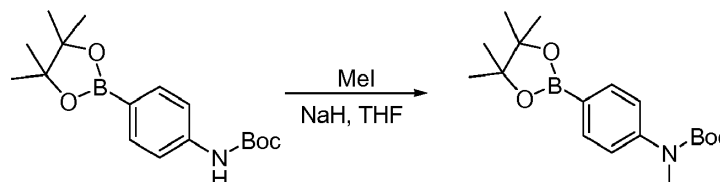
Ácido 3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 15 usando los reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica. MS (m/z): 364 (M+H)⁺.

Intermedio 18

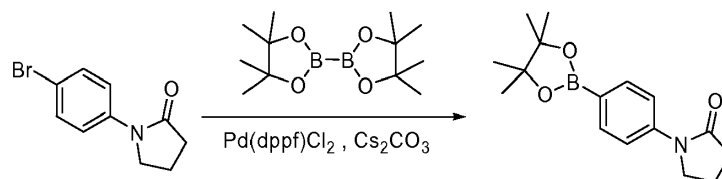
metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)carbamato de tert-butilo



Bajo N₂, a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de tert-butilo (500 mg, 1.57 mmol) en THF anhidro (4 mL), se añadió lentamente hidruro de sodio (94 mg, 2.35 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente CH₃I (445 mg, 3.13 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título. MS (m/z): 278 (M-56)⁺.

Intermedio 19

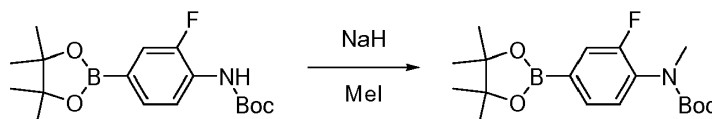
1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



- 5 Bajo N₂, a una solución de 1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (300 mg, 1.25 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (381 mg, 1.50 mmol) en dioxano/H₂O (10:1, 5 mL), se añadió complejo Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (102 mg, 0.125 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. Luego se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título con 86% de rendimiento. MS (m/z): 288 (M+H)⁺.

Intermedio 20

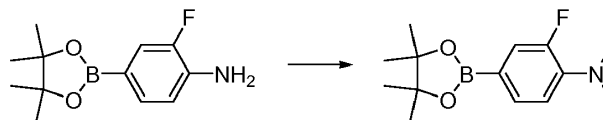
- 10 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil(metil)carbamato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 18 usando 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de tert-butilo. MS (m/z): 296 (M-56)⁺.

Intermedio 21

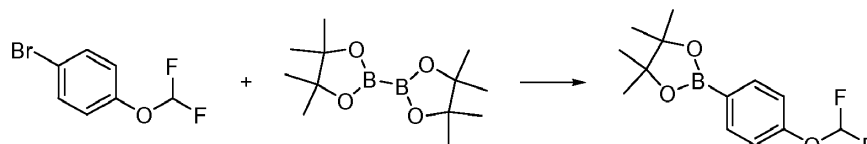
- 15 2-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



- 20 La mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (474 mg, 2 mmol), K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol), y MeI (710 mg, 5 mmol) en DMF (10 mL), se agitó a 100°C durante la noche. Luego se enfrió y se extrajo con EA/H₂O, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto crudo con un rendimiento del 93%. MS (m/z): 266 (M+H)⁺.

Intermedio 22

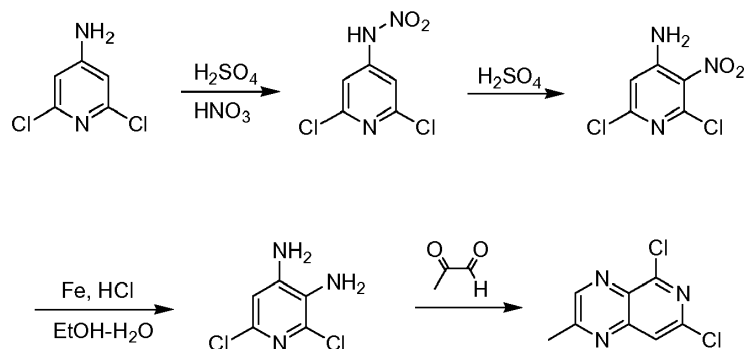
2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane



- 25 Una mezcla de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benzene (230 mg, 1.05 mmol), 4,4,4',4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (402 mg, 1.58 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg) y Cs₂CO₃ (682 mg, 2.1 mmol) en dioxano se selló en un cubo de reacción de microondas y se hizo reaccionar a 180°C durante 2 horas en un reactor de microondas. Luego se purificó por cromatografía en columna instantánea (PE/EA) para dar el compuesto en crudo.

Intermedio 23

5,7-dicloro-2-metilpirido[4,3-b]pirazina



(A) 2,6-dicloropiridina-3,4-diamina

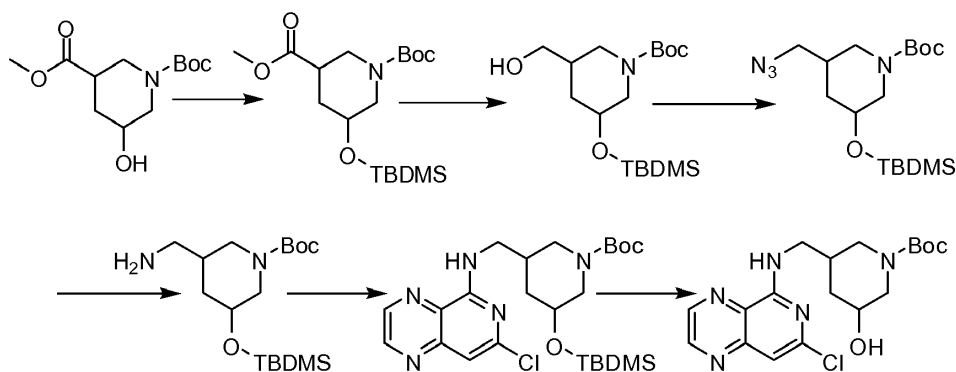
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 1.

(B) 5,7-dicloro-2-metilpirido[4,3-b]pirazina

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de referencia (HETEROCYCLES, Vol. 60, No. 4, 2003, páginas 925-932) usando los reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que pueden ser reconocidas por un experto en la técnica. MS (m/z): 214 (M+H)⁺, 216 (M+H)⁺.

Intermedio 24

3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butil



10

(A) 3-metil 5-(tert-butildimetilsililo)piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo.

A una solución de 3-metil-5-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (4.00 g, 15.4 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió luego imidazol (1.26 g, 18.5 mmol), DMAP (0.38 g, 3.1 mmol) y TBDMS-Cl (2.79 g, 18.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se lavó con solución de HCl (1 N), bicarbonato de sodio saturado y salmuera secuencialmente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 274 (M-Boc+H)⁺.

15

(B) 3-(tert-butildimetilsililo)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Se trató una solución de 3-metil 5-(tert-butildimetilsililo)piridina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo de la etapa A en THF (100 mL) con LiBH₄ (0.84 g, 38.5 mmol) a 0°C agitando durante 2 horas, calentando a temperatura ambiente, y luego tratando con ácido cítrico (1 M) hasta pH=4. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z): 246 (M-Boc+H)⁺.

20

(C) 3-(azidometil)-5-(tert-butildimetilsililo)piridina-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-(tert-butildimetilsililo)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de la etapa B en diclorometano (50 mL) se añadió trietilamina (4.67 g, 46.2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2.65 g, 23.1 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego se diluyó con dietil éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en NMP. Se añadió azida sódica (3.00 g, 46.2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/hexano, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z): 271 (M-Boc+H)⁺.

25

30

(D) 3-(aminometil)-5-(tert-butildimetilsililo)piriperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Una solución de 3-(tert-butildimetilsililo)-5-((metilsulfonilo)metil)piriperidina-1-carboxilato de tert-butilo de la etapa C en EtOAc se hidrogenó bajo atmósfera de hidrógeno con Pd al 10%/C (500 mg) durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. MS (m/z): 345 (M+H)⁺.

(E) 3-(tert-butildimetilsililo)-5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

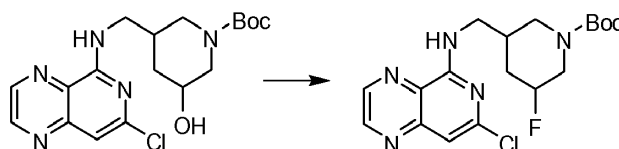
Una solución de 3-(aminometil)-5-(tert-butildimetilsililo)piriperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4.74 g, 13.7 mmol), 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (2.75 g, 13.7 mmol) y DIPEA (2.12 g, 16.4 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

(F) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Una solución de 3-(tert-butildimetilsililo)-5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piriperidin-1-carboxilato de tert-butilo del paso E en THF (16 mL) se trató con TBAF (5.17 g, 16.4 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 394 (M+H)⁺.

Intermedio 25

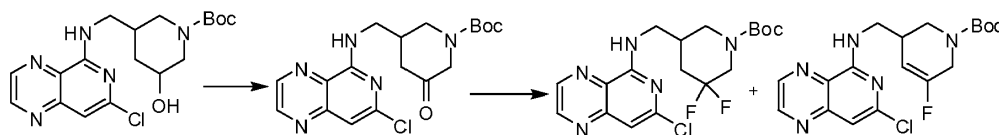
3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.97 g, 5.0 mmol) en diclorometano se añadió DAST (4.03 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 396 (M+H)⁺.

Intermedio 26

5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo



(A) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

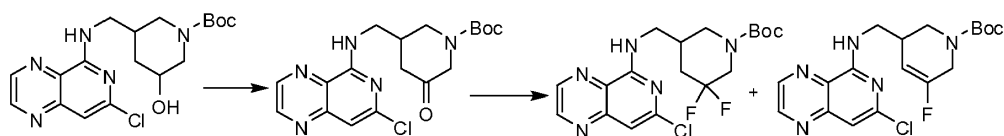
A una solución de 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.97 g, 5.0 mmol) en diclorometano se añadió peryodinato de Dess-Martin (2.54 g, 6.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

(B) 5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió DAST (8.06 g, 50 mmol) a una solución de 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo de la etapa A en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (866 mg), EM (m/z): 414 (M+H)⁺.

Intermedio 27

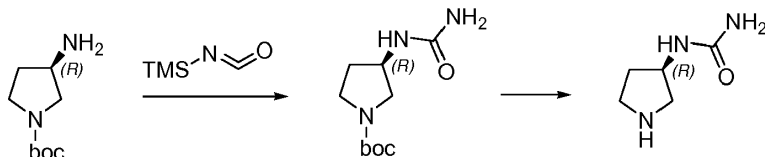
5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3-fluoro-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se obtuvo por purificación cromatográfica del residuo crudo de la reacción del Intermedio 26 (B) (214 mg), MS (m/z): 394 (M+H)⁺.

Intermedio 28

5 (R)-1-(pirrolidin-3-il)urea



(A) (R)-3-ureidopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

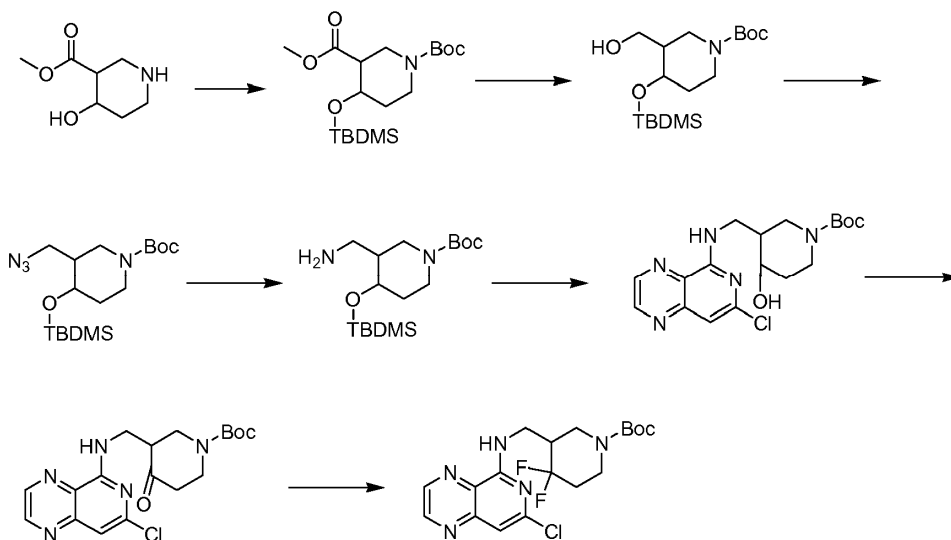
10 A una solución de (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 1 mmol) en diclorometano se añadió TMS-NCO (1 g, 8.7 mmol) y DIPEA (1.2 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se trató con EtOAc/H₂O, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título crudo.

(B) (R)-1-(pirrolidin-3-il)urea

El (R)-3-ureidopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo del paso A se trató con una solución de HCl (en EtOAc, 30 mL) durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo. MS (m/z): 130 (M+H)⁺.

15 Intermedio 29

3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo



(A) 3-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo.

20 Una mezcla de 4-hidroxipiperidina-3-carboxilato de metilo (3.18 g, 20 mmol), hidrogenocarbonato de sodio acuoso (30 mL, 1 M), dicarbonato de di-tert-butilo (4.37 g, 20 mmol) y diclorometano (30 mL) se agitó durante 15 horas. Las fases se separaron y la fase de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se diluyó a 200 mL. A la solución resultante se añadió imidazol (1.64 g, 24 mmol), DMAP (0.488 g, 4 mmol) y TBDMSCl (3.62 g, 24 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se lavó con solución de HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera secuencialmente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

25 La filtración y la concentración dieron el compuesto crudo que se usó directamente en el siguiente paso. MS (m/z): 274 (M-Boc+H)⁺.

(B) 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Una solución de 3-metil-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo de la etapa A en THF (100 mL) se enfrió a 0°C y luego LiBH_4 (1.10 g, 50 mmol). Después de agitar durante 2 horas a medida que la solución se calentó a temperatura ambiente, el valor de pH se ajustó a 4 con ácido cítrico 1M. Después de la eliminación de los volátiles al vacío, el producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtrar y eliminar los compuestos volátiles a vacío, se obtuvo 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-(hidroximetil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (8.82 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso. MS (m/z): 246 (M-Boc+H)⁺.

(C) 3-(azidometil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo del paso B en diclorometano (50 mL) se le añadieron trietilamina (6.06 g, 60 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3.43 g, 30 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla cruda se diluyó con dietil éter, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en NMP (30 mL). Se añadió azida sódica (3.90 g, 60 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y hexanos, se lavó con agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se trató para dar el compuesto en crudo. MS (m/z): 271 (M-Boc+H)⁺.

(D) 3-(aminometil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

La solución de 3-(azidometil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en acetato de etilo de la etapa C se hidrogenó en atmósfera de hidrógeno con Pd al 10%/C (500 mg) durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6.2 g, 90% de rendimiento). MS (m/z): 345 (M+H)⁺.

(E) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Se añadió 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (3.6 g, 18 mmol) y DIPEA (2.8 g, 21.6 mmol) a una solución de 3-(aminometil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6.2 g, 18 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se eliminó y el residuo se volvió a disolver en THF (16 mL) y se añadió TBAF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, luego se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (3.35 g, 47% de rendimiento). MS (m/z): 394 (M+H)⁺.

(F) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

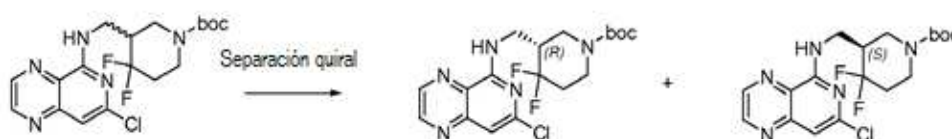
A una solución de 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (3.35 g, 8.5 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4.33 g, 10.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

(G) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo del paso F en diclorometano (30 mL) se añadió DAST (13.7 g, 85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (497 mg, 14% de rendimiento). MS (m/z): 414 (M+H)⁺.

Intermedios 30 y 31

(S)-3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo y (R)-tert-butilo 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato

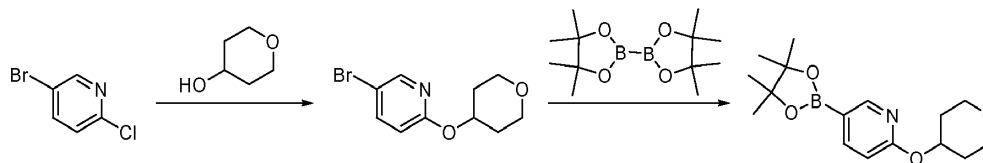


El intermediario racémico 29 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Intermedio 30 y 31 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALCEL AD-H 0.46 x 15 cm; fase móvil: CO_2/MeOH = 85/15;

rata de flujo = 2 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (intermedio 30, Rf = 6.79 min) fue 98% ee, MS (m/z): 414 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (intermedio 31, Rf = 7.06 min) fue 98.7% ee, MS (m/z): 414 (M+H)⁺.

Intermedio 32

2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



5

(A) 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina

Se disolvió tetrahydro-2H-piran-4-ol (850 mg, 8.32 mmol) en DMF (10 mL), se enfrió a 0°C, se añadió NaH (500 mg, 10.4 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió 5-bromo-2-cloropiridina (2 g, 10.4 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EA, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea, dando 1.7 g de un sólido blanco. MS: (m/z): 258 (M-H)⁺, 260 (M+H)⁺

10

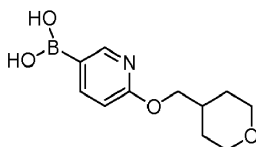
(B) 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina

5-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina (500 mg, 1.93 mmol) y 4,4,4',4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (600 mg, 2.32 mmol) se disolvieron en dioxano (100 mL), Cs₂CO₃ (941 mg, 2.90 mmol) y se añadió dppf(PdCl₂) (10 mg), luego la mezcla se cargó con N₂, se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z): 306 (M+H)⁺

15

Intermedio 33

Ácido 6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilborónico

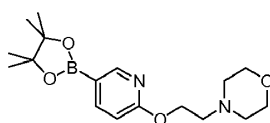


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 32 usando 5-bromo-2-cloropiridina. MS (m/z): 238 (M+H)⁺

Intermedio 34

4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)etil)morfolina

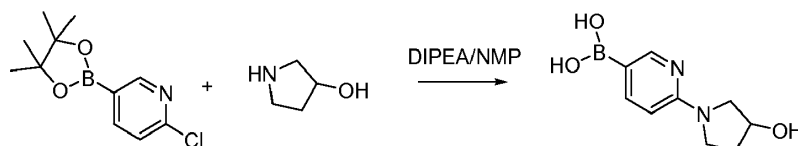


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 32 usando 5-bromo-2-cloropiridina.

Intermedio 35

Ácido 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico



30

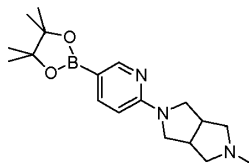
Ácido 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico

A una solución de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (239 mg, 1 mmol) en NMP (2 mL) se añadió pirrolidin-3-ol (174 mg, 2 mmol) y DIPEA (500 µl, 3 mmol), luego la mezcla se selló en un tubo de microondas y se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 1.5 horas. TLC y LC-MS mostraron que la reacción se

había completado y se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se vertió en 30 mL de H₂O, y se extrajo con n-BuOH, se lavó con agua y salmuera, se concentró y se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) para dar un sólido blanco. MS (m/z): 209 (M+H)⁺

Intermedio 36

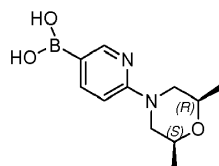
- 5 2-metil-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-octahidropirrol [3,4-c]pirrol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 35 usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. MS (m/z): 248 (M+H)⁺

Intermedio 37

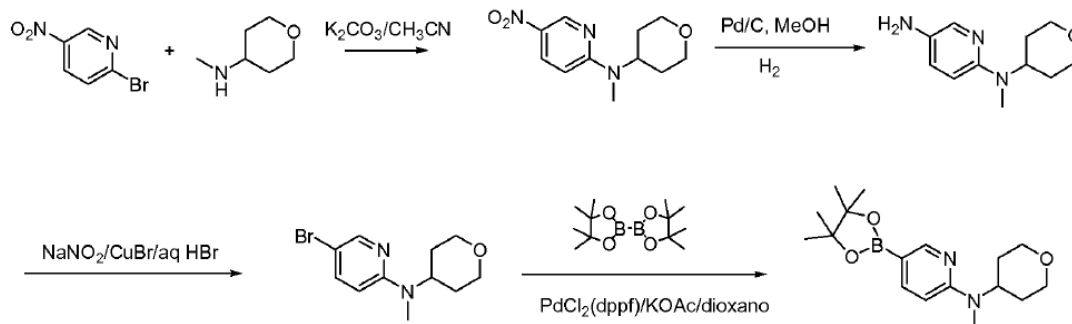
- 10 Ácido 6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-ilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 35 usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. MS (m/z): 237 (M+H)⁺

Intermedio 38

- 15 N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina



(A) N-metil-5-nitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina

- 20 A una solución de N-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (172.5 mg, 1.5 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol) y 2-bromo-5-nitropiridina (203 mg, 1 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. TLC y LC-M mostraron que la reacción se había completado y la reacción se vertió en agua, se extrajo con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 238 (M+H)⁺

(B) N²-metil-N²-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridina-2,5-diamina

- 25 A una solución de N-metil-5-nitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (217 mg, 0.92 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (0.5 g). La mezcla se agitó durante 3 horas a 20°C a 1 atm. H₂. La reacción se filtró y se concentró para dar un aceite rojo oscuro. MS (m/z): 208 (M+H)⁺

(C) 5-bromo-N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina

A una solución de N²-metil-N²-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2,5-diamina (150 mg, 0.73 mmol) en 2 mL de HBr ac se añadió una solución de NaNO₂ (55 mg, 0.80 mmol) en 1 mL de H₂O a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos. Después de esto, la mezcla se vertió en una solución de CuBr (220 mg, 1.53 mmol) en 2 mL de HBr ac. a

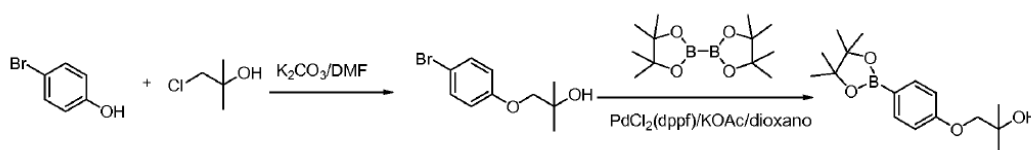
0°C, la reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se basó con NaOH 2M a pH=8-9 y se extrajo con EA, se lavó con H₂O y salmuera, se secó y se concentró, se purificó por TLC (EA:PE = 1:1) para dar un sólido blanco. MS (m/z): 273 (M+H)⁺

(D) N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina

- 5 A una solución de 5-bromo-N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (125 mg, 0.46 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió KOAc (135 mg, 1.38 mmol), PdCl₂(dppf) (50.5 mg, 0.069 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (234 mg, 0.92 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC (EA:PE = 1:1) para dar un sólido blanco. MS (m/z): 319 (M+H)⁺

Intermedio 39

2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propan-2-ol



(A) 1-(4-bromofenoxi)-2-metilpropan-2-ol

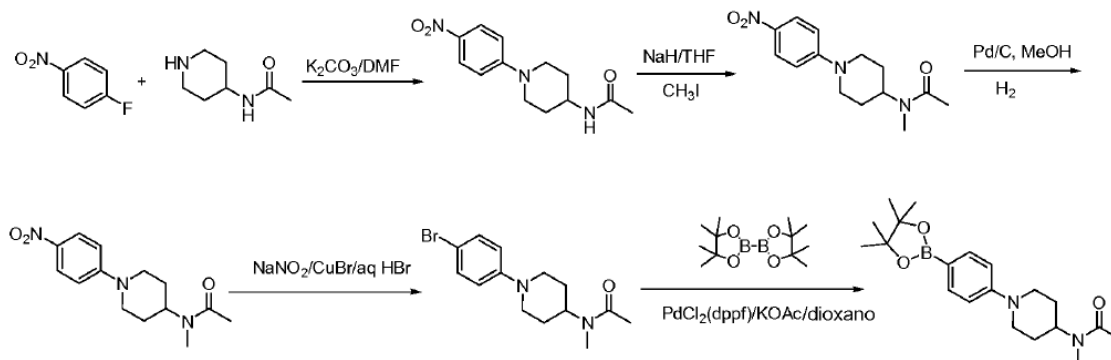
- 15 A una solución de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (434.4 mg, 4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (552 mg, 4 mmol) y 4-bromofenol (346 mg, 2 mmol), la reacción se agitó a 140°C durante 48 horas. Se mantuvo aproximadamente al 10% de 4-bromofenol y la reacción se vertió en 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL X 3), se lavó con 30 mL de agua y salmuera, se concentró y se purificó por TLC (EA:PE=1:3) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 196 (M-50)⁺

(B) 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

- 20 A una solución de 1-(4-bromofenoxi)-2-metilpropan-2-ol (437 mg, 1.78 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió KOAc (526 mg, 5.35 mmol), PdCl₂(dppf) (196 mg, 0.27 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (906 mg, 3.57 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC (EA:PE=1:4) para dar un sólido blanco. MS (m/z): 292 (M)⁺

Intermedio 40

N-metil-N-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)acetamida



- 25 (A) N-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetamida
- A una solución de N-(piperidin-4-il)acetamida (341 mg, 2.4 mmol) en DMF (15 mL) se le añadieron K₂CO₃ (331 mg, 2.4 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (282 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de esto, la reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EA (3 x 25 mL), se lavó con H₂O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 264 (M+H)⁺
- 30 (B) N-metil-N-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetamida

A una solución de N-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetamida (568 mg, 2 mmol) en THF (15 mL) se añadió NaH (60%, 200 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 20°C durante 15 minutos. Después de esto, se añadió yodometano (300 mg, 4 mmol) a la reacción y se agitó a 60°C durante 18 horas. La reacción se trató con sat. solución de NH₄Cl y se extrajo con n-BuOH, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 278 (M+H)⁺

(C) N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida

A una solución de N-metil-N-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetamida (2 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (0.5 g), luego la mezcla se agitó durante 4 horas a 20°C a 1 atm. H₂. La reacción se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo gris. MS (m/z): 248 (M+H)⁺

(D) N-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida

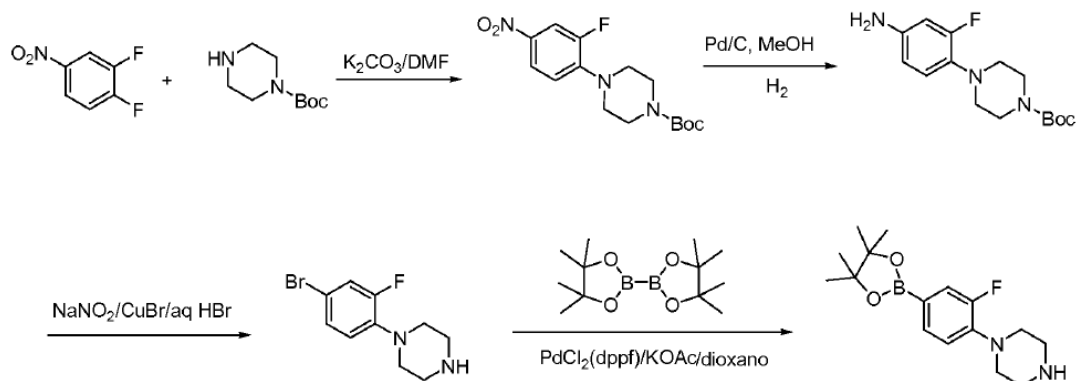
A una solución de N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (479.7 mg, 1.94 mmol) en 6 mL de HBr acuoso se añadió una solución de NaNO₂ (147 mg, 2.13 mmol) en 2 mL de H₂O a 0°C, luego la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos. Después de esto, la mezcla se vertió en una solución de CuBr (584 mg, 4.07 mmol) en 6 mL de HBr ac., a 0°C, la reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se basó con NaOH 2M a pH=8~9 y se extrajo con EA, se lavó con H₂O y salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido negro. MS (m/z): 313 (M+H)⁺

(E) N-metil-N-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il) acetamida

A una solución de N-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (~40%, 160 mg, 0.63 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió KOAc (185 mg, 1.89 mmol), PdCl₂(dppf) (69 mg, 0.095 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (320 mg, 1.26 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH=50:1) para dar un sólido blanco. MS (m/z): 359 (M+H)⁺

Intermedio 41

1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina



(A) 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (1120 mg, 6 mmol) en DMF (25 mL) se añadió K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol) y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (795 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de esto, la reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con EA (3 x 25 mL), se lavó con H₂O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 226 (M-99)⁺

(B) 4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (5 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (1 g), luego la mezcla se agitó durante 18 horas a 20°C bajo 1 atm. H₂. La reacción se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo gris. MS (m/z): 296 (M+H)⁺

(C) 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina

A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (885 mg, 3 mmol) en 8 mL de HBr ac se añadió una solución de NaNO₂ (228 mg, 3.3 mmol) en 2 mL de H₂O a 0°C, luego la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos. Después de esto, la mezcla se vertió en una solución de CuBr (905 mg, 6.3 mmol) en 8 mL de HBr ac. a

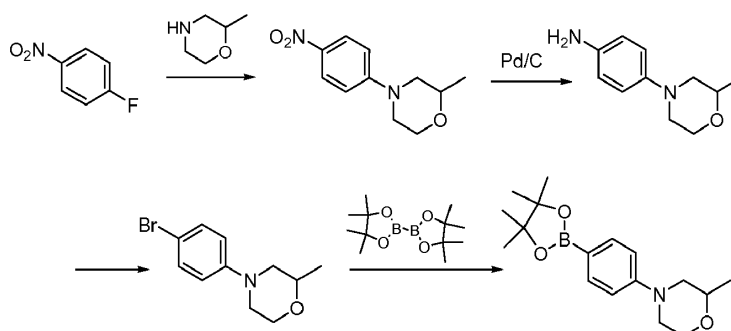
0°C. La reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se basó con NaOH 2M a pH=8-9 y se extrajo con EA, se lavó con H₂O y salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido negro. MS (m/z): 261 (M+H)⁺

(D) 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina

- 5 A una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina (309 mg, 1.2 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió KOAc (353 mg, 3.6 mmol), PdCl₂(dppf) (132 mg, 0.18 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (610 mg, 2.4 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) para dar un sólido negro. MS (m/z): 307 (M+H)⁺

Intermedio 42

- 10 2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina



(A) 4-(2-metilmorfolino)anilina

- 15 A una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (5.64 g, 40.0 mmol) y carbonato de potasio (11.1 g, 80.0 mmol) en DMSO (30 mL) se añadió 2-metilmorfolina (4.05 g, 40.0 mmol), luego la mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. Esta solución se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó. Se filtró y se añadió Pd/C (1.0 g) al filtrado, se cargó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto como un sólido rojo claro. MS (m/z): 193 (M+H)⁺.

(B) 4-(4-bromofenil)-2-metilmorfolina

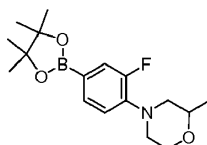
- 20 A una solución de 4-(2-metilmorfolino)anilina (7.21 g, 37.5 mmol) en 100 mL de HBr en agua (40%), se añadió una solución de NaNO₂ (2.59 g, 37.5 mmol) en 15 mL de agua lentamente a -10°C~0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota a una solución de CuBr (2.96 g, 20.6 mmol) en 30 mL de HBr en agua (40%). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas. A continuación, la solución de reacción se ajustó mediante una solución de NaOH 2N a pH >7. Extraída por EA, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto crudo como un aceite negro. MS (m/z): 256 (M+H)⁺; 258 (M+3)⁺.

(C) 2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina

- 30 Una solución de 4-(4-bromofenil)-2-metilmorfolina (8.0 g, <31 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10.3 g, 40.6 mmol), cloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2.26 g, 3.1 mmol) y acetato de potasio (4.6 g, 46.5 mmol) en DMSO (80 mmol) se calentó a 70°C bajo N₂ durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se dividió en EA y agua. La fase orgánica combinada se secó y se concentró. Purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA/PE=5/1, para dar el producto como un sólido amarillo claro. MS (m/z): 304 (M+H)⁺.

Intermedio 43

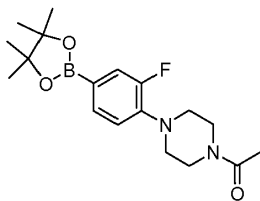
4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilmorfolina



- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 322 (M+H)⁺.

Intermedio 44

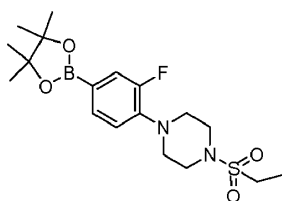
1-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 349 (M+H)⁺.

5 Intermedio 45

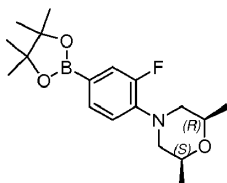
1-(etilsulfonil)-4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 399 (M+H)⁺.

10 Intermedio 46

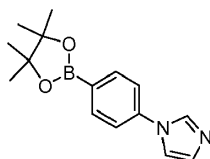
(2S,6R)-4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,6-dimetilmorfolina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 336 (M+H)⁺.

15 Intermedio 47

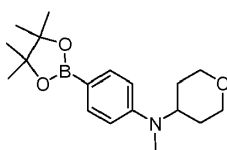
1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1-fluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 271 (M+H)⁺.

20 Intermedio 48

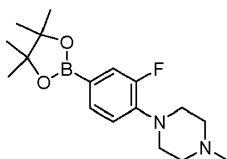
N-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-tetrahidro-2H-piran-4-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1-fluoro-4-nitrobenceno. MS (m/z): 318 (M+H)⁺.

Intermedio 49

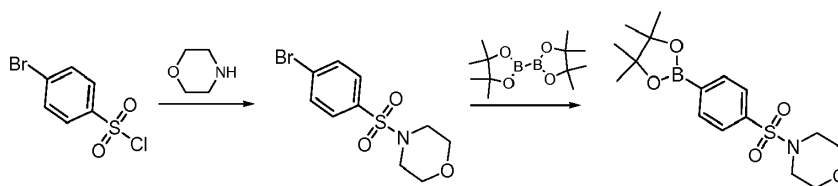
1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 42 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno.

Intermedio 50

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)morfolina



(A) 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina

10 A una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (2.56 g, 10.0 mmol) y trietilamina (1.82 mL, 13 mmol) en DCM (50 mL) se añadió morfolina (960 mg, 11.0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y se extrajo con EA, se lavó con solución acuosa de HCl 0.1 M (2 x 100 mL), solución de NaHCO₃ (2 x 100 mL) y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto como un sólido blanco.

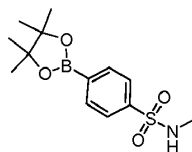
15 (B) 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)morfolina

A una solución de 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina (3.06 g, 10 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.3 g, 13.0 mmol), cloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (730 mg, 1.0 mmol) y acetato de potasio (1.47 g, 15 mmol). Luego la mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con PE/EA=1/1 para dar el producto como un sólido amarillo. MS (m/z): 354 (M+H)⁺.

20

Intermedio 51

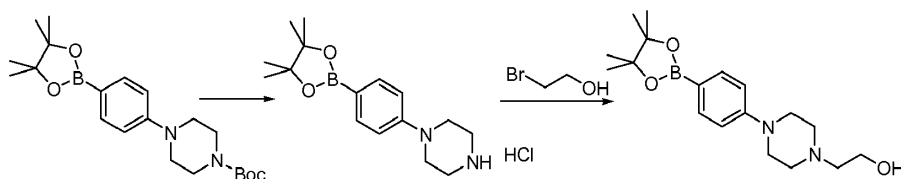
N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 50 usando cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo. MS (m/z): 298 (M+H)⁺.

Intermedio 52

2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazin-1-il)etanol



(A) Hidrocloruro de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina

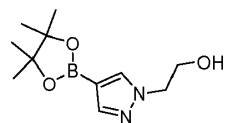
Una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (5.0 g, 12.9 mmol) en HCl 5N en EA (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró para dar el producto como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa directamente.

(B) 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanol

- 5 A una solución de hidrocloreto de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (500 mg, 1.54 mmol) y carbonato de potasio (430 mg, 3.1 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 2-bromoetanol (388 mg, 3.1 mmol), luego la mezcla se calentó a 60°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se filtró sobre celite y se lavó con DCM, se concentró para dar producto como un sólido marrón claro. MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

Intermedio 53

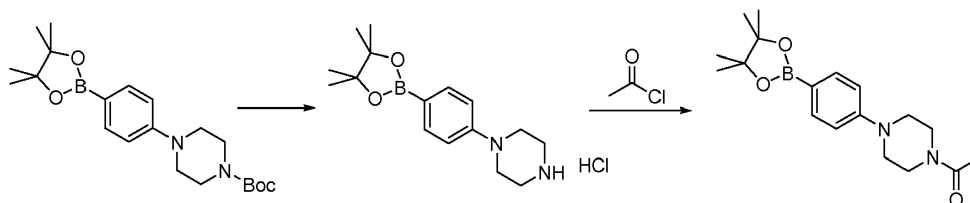
- 10 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 52 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (m/z): 239 (M+H)⁺.

Intermedio 54

- 15 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona



(A) Hidrocloreto de 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina

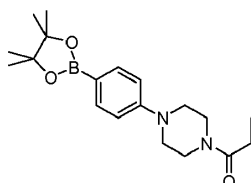
- 20 Una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.29 mmol) en HCl 5N en EA (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró para dar el producto de la curación en forma de un sólido blanco.

(B) 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona

- 25 A una solución de hidrocloreto de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (419 mg, 1.29 mmol) y carbonato de cesio (1.27 g, 3.9 mmol) en THF (30 mL) se añadió cloruro de acetilo (0.5 mL, 6.5 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se extrajo con EA, se lavó con solución de NaHCO₃ y salmuera. La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea, eluyendo con PE/EA, para dar el producto como un sólido blanco. MS (m/z): 331 (M+H)⁺.

Intermedio 55

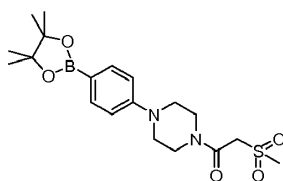
1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)propan-1-ona



- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 345 (M+H)⁺.

Intermedio 56

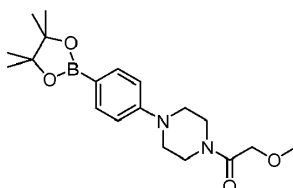
2-(metilsulfonyl)-1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il) etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 409 (M+H)⁺.

Intermedio 57

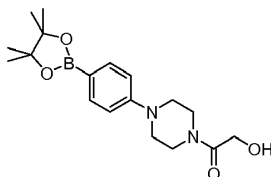
- 5 2-metoxi-1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 361 (M+H)⁺.

Intermedio 58

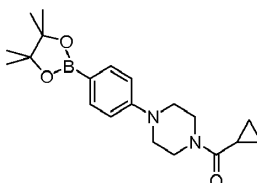
- 10 2-hidroxi-1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 347 (M+H)⁺.

Intermedio 59

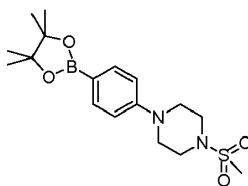
- 15 ciclopropilo (4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il) metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 357 (M+H)⁺.

Intermedio 60

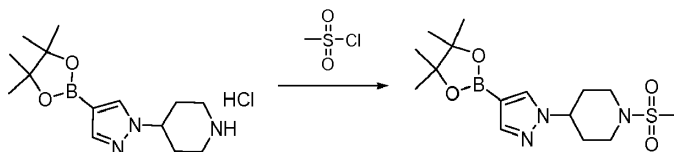
- 20 1-(metilsulfonil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 54 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina. MS (m/z): 367 (M+H)⁺.

Intermedio 61

1-(metilsulfonyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina

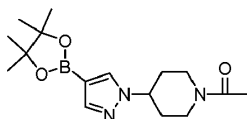


1-(metilsulfonyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina

- 5 A una solución de hidrocloreto de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina (315 mg, 1.0 mmol) y trietilamina (303 mg, 3.0 mmol) en DCM (15 mL) se añadió cloruro de metanosulfonylo (230 mg, 2.0 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó y se purificó por cromatografía instantánea en columna, eluyendo con EA/MeOH, para dar el producto como un sólido amarillo claro. MS (m/z): 356 (M+H)⁺.

10 Intermedio 62

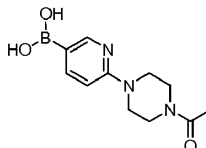
1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 51 usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina MS (m/z): 320 (M+H)⁺.

15 Intermedio 63

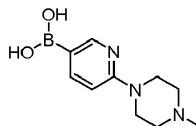
Ácido 6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-ilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 35 usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina MS (m/z): 250 (M+H)⁺.

20 Intermedio 64

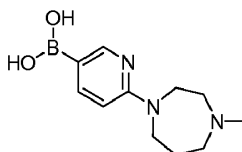
Ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 35 usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina.

25 Intermedio 65

Ácido 6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-ilborónico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 35 usando 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina.

Intermedio 66

N-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida

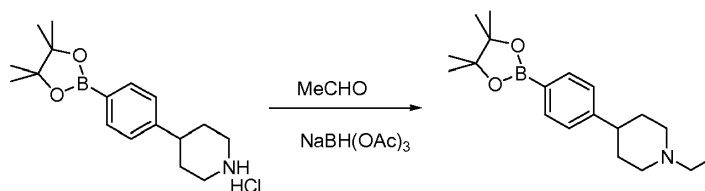


N-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida

- 5 A una suspensión de N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) metanosulfonamida (0.5 g, 1.7 mmol) y carbonato de potasio (0.28 g, 2.0 mmol) en acetona (10 mL) se añadió yoduro de metilo (0.12 mL, 2.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL), se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas, se enjuagó con CH_2Cl_2 y se evaporó para dar el producto como un sólido blanco huevo. MS (m/z): 312 (M+H)⁺.

10 Intermedio 67

1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina

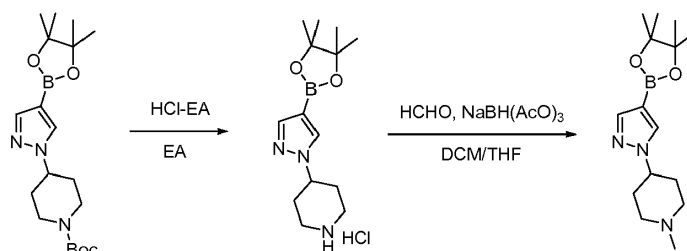


1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)piperidina

- 15 A una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina en THF se añadió MeCHO (40%, 0.17 mL, 1.48 mmol) y AcOH (45 mg, 0.74 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (157 mg, 0.74 mmol) y se agitó durante la noche. La solución de reacción se vertió en NaHCO_3 , se extrajo con EA, se secó y se concentró para dar el producto como un sólido blanco. MS (m/z): 316 (M+H)⁺.

Intermedio 68

1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina



- 20 (A) Hidrocloruro de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina
- Una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (8.2 g, 21.73 mmol) y 30 mL de HCl-EA (5.0 N) en 15 mL de EA se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar 7.3 g del compuesto del título.

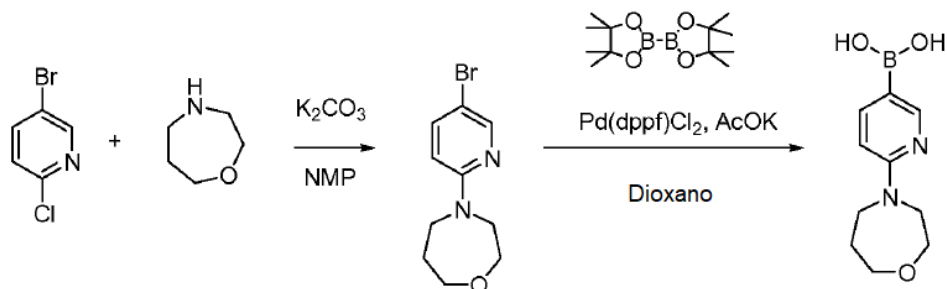
- 25 (B) 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina

- Una solución de hidrocloruro de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (740 mg, 2.36 mmol) y formalina (1.0 g, 11.80 mmol) en 10 mL de DCM y 2 mL de THF, bajo N_2 , se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.0 g, 4.72 mmol) a la mezcla a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/ H_2O (1:20-10:1) para dar 620 mg del compuesto del título. MS (m/z) = 292 (M+H)⁺.

30

Intermedio 69

Ácido 6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-ilborónico



(A) 4-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-oxazepano

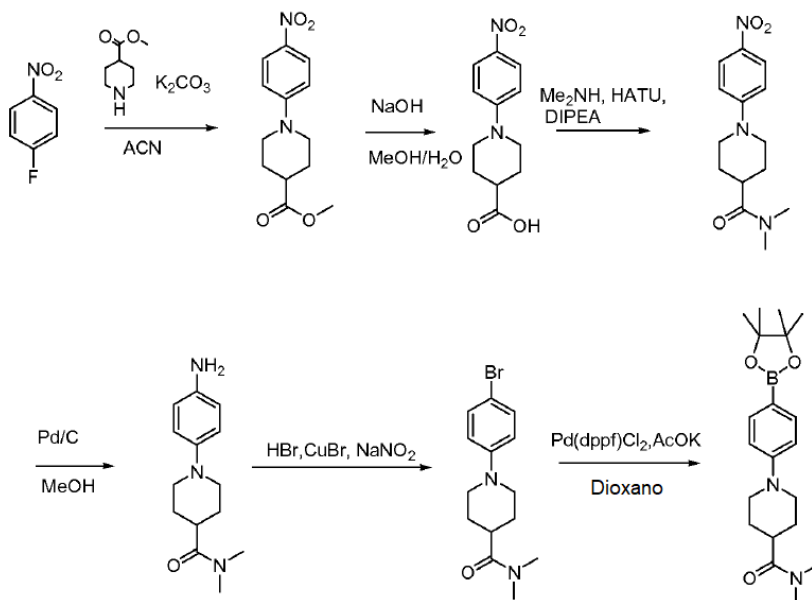
La solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1.5 g, 7.8 mmol), 1,4-oxazepano (1.29 g, 9.36 mmol) y K_2CO_3 en 15 mL de NMP se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se añadió a 150 mL de agua, se lavó con EA, se secó sobre Na_2SO_4 y los volátiles se eliminaron a vacío para dar 1.86 g de 4-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-oxazepano. MS (m/z) = 259 ($M+H$)⁺.

(B) Ácido 6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-ilborónico

Una solución de 4-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-oxazepano (600 mg, 2.33 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.18 g, 4.67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (286 mg, 0.35 mmol) y KOAc (687 mg, 6.99 mmol) en 30 mL de dioxano, bajo N_2 , se agitó a 110°C durante 3 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con EA/MeOH (20:1~5:1) para dar 165 mg de ácido 6-(1,4-oxazepan-4-il)piridin-3-ilborónico. MS (m/z) = 223 ($M+H$)⁺.

Intermedio 70

N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida



(A) 1-(4-nitrofenil) piperidina-4-carboxilato de metilo

Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (3.5 g, 24.81 mmol), piperidina-4-carboxilato de metilo (4.26 g, 29.77 mmol) y K_2CO_3 en 40 mL de ACN, se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se añadió a 150 mL de agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na_2SO_4 . Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con PE/EA (10:1~2:1) para dar 3.84 g de 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxilato de metilo.

(B) N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxamida

Una solución de 1-(4-nitrofenil) piperidin-4-carboxilato de metilo (3.84 g, 14.53 mmol) y NaOH (0.87 g, 21.79 mmol) en 15 mL de MeOH y 5 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico.

- 5 Una solución de ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (2.37 g, 29.06 mmol), HATU (11.05 g, 29.06 mmol) y DIPEA (7.51 g, 58.12 mmol) en 30 mL de THF, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió a 20 mL de agua, se extrajo con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Los volátiles se eliminaron a vacío para dar 4.2 g de N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxamida. MS (m/z) = 278 (M+H)⁺.

(C) 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

- 10 Se agitó una solución de N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxamida (2.5 g, 9.01 mmol) y 0.3 g de Pd/C en 20 mL de MeOH, bajo H_2 , a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío para dar 1.9 g de 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida.

(D) 1-(4-bromofenil)-N, N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

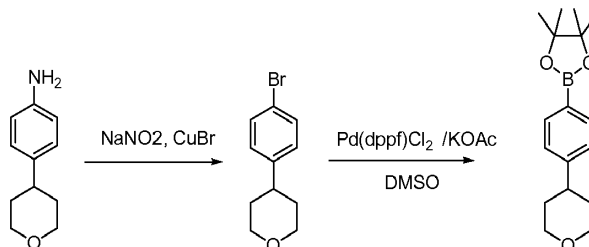
- 15 Se añadió una solución de NaNO_2 (1.17 g, 16.98) a una solución de 1-(4-aminofenil)-N, N-dimetilpiperidina-4-carboxamida (4.2 g, 16.98 mmol) en 25 mL de HBr en 20 mL de agua (2 ml) lentamente. La mezcla se agitó a -10°C~0°C durante 30 minutos y se añadió gota a gota a una solución de CuBr (1.34 g, 9.34 mmol) en 12 mL de HBr en agua (10 mL). Luego la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se repartió entre NaOH 2N y EA, se lavó con EA, se secó sobre Na_2SO_4 . Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con PE/EA (15:1~2:1) para dar 2.5 g de 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida.

(E) N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida

- 20 Una solución de 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida (500 mg, 1.61 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (916 mg, 3.21 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (177 mg, 0.24 mmol) y KOAc (475 mg, 4.83 mmol) en 20 mL de dioxano, bajo N_2 , se agitó a 110°C durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con PE/EA (10:1~1:4) para dar 326 mg de N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida. MS (m/z) = 359 (M+H)⁺.

- 25 Intermedio 71

4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il) fenil)-1,3,2-dioxaborolane



(A) 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-pirano

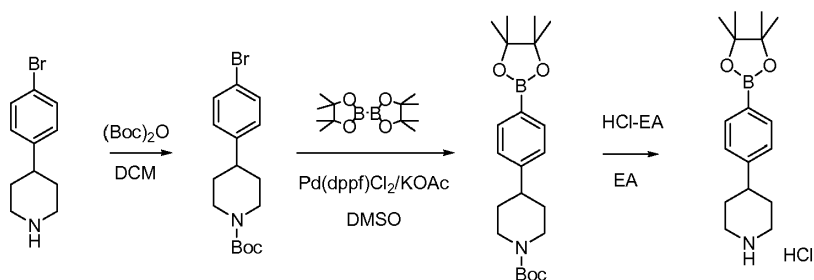
- 30 Se agitó una solución de 4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)bencenamina (1.79 g, 10.10 mmol) en 15 mL de HBr y 5 mL de agua a 0°C durante 10 minutos, luego 0.77 g de NaNO_2 se añadió a la mezcla a -5°C~0°C. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla la solución de CuBr en 3 mL de HBr, después de lo cual la mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre NaOH 2N y EA, se lavó con agua y NaCl acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 . Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con PE/EA (10:1~4:1) para dar 1.11 g del compuesto del título.

- 35 (B) 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il) fenil)-1,3,2-dioxaborolano

- 40 Una solución de 4-(4-bromofenil)-tetrahydro-2H-pirano (500 mg, 2.07 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (842 mg, 3.32 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (303 mg, 0.41 mmol) y KOAc (610 mg, 6.21 mmol) en 20 mL de DMSO, bajo N_2 , se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se añadió a 100 mL de agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na_2SO_4 . Los volátiles se eliminaron a vacío, y los residuos se purificaron por cromatografía con PE/EA (30:1~5:1) para dar 57 mg de compuesto del título.

Intermedio 72

Hidroclicuro de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina



(A) 4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 4-(4-bromofenil)piperidina (2.7 g, 11.25 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (2.5 g, 11.47 mmol) en 20 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar 4.6 g de 4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

(B) 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

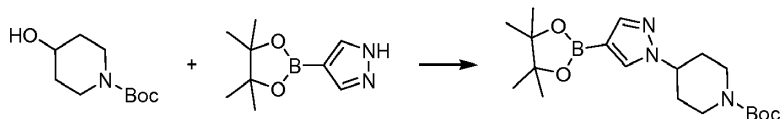
Una solución de 4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.38 g, 11.25 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4.57 g, 18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.47 g, 3.38 mmol) y KOAc (3.32 g, 33.75 mmol) en 60 mL de DMSO, bajo N₂, se agitó a 80°C durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con PE/EA (40:1~1:1) para dar 3.81 g del compuesto del título.

(C) Hidrocloruro de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina

Una solución de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.0 g, 7.75 mmol) y 10 mL de HCl-EA (5.0 N) en 20 mL de EA se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar 2.6 g del compuesto del título. MS (m/z) = 288 (M+H)⁺.

Intermedio 73

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

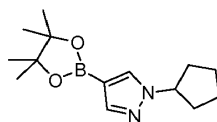


4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (402 mg, 2.0 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) y trietilamina (303 mg, 3.0 mmol) a 4°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (274 mg, 2.4 mmol) gota a gota. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó en dietil éter (20 mL). La solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N (3 mL), agua (3 mL) y bicarbonato de sodio saturado (3 mL). Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con rendimiento cuantitativo. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (427 mg, 2.2 mmol), 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.0 mmol) y carbonato de cesio (847 mg, 2.6 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 884 mg de aceite amarillo pálido crudo. MS (m/z): 378 (M+H)⁺.

Intermedio 74

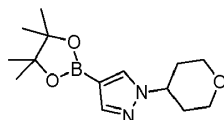
1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 73 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (m/z): 263 (M+H)⁺.

Intermedio 75

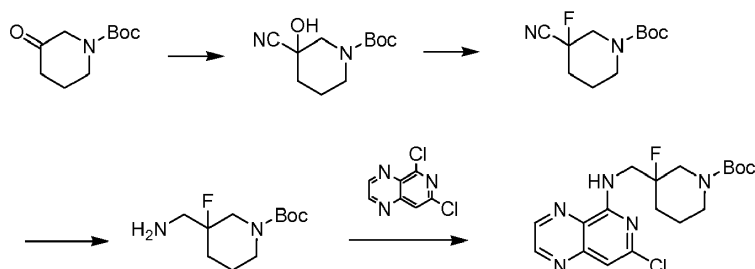
1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 73 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (m/z): 279 (M+H)⁺.

5 Intermedio 76

3-((7-cloropirido[3,4-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo



(A) 3-ciano-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

10 Se añadió KCN (2.34 g, 37.6 mmol) y H₂O (15 mL) a una solución de N-Boc-3-piperidona (5.00 g, 25.1 mmol) y THF (15 mL) y la solución resultante se enfrió a 0°C. A la solución naranja homogénea resultante se añadió una solución de NaHSO₃ (1.25 g, 37.6 mmol) y H₂O (15 mL). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución se extrajo dos veces con DCM y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 5.7 g del compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/z): 127 (M+H-Boc)⁺

(B) 3-ciano-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

15 A una solución de 3-ciano-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5.7 g, 25.1 mmol) en DCM (50 mL) se enfrió a -78°C, se agregó DAST (4.85 g, 30.1 mmol) gota a gota y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso. Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título crudo en forma de un aceite amarillo pálido, 5.5 g. MS (m/z): 129 (M+H-Boc)⁺

(C) 3-(aminometil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

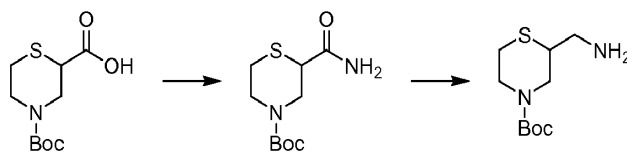
25 A una suspensión agitada y enfriada (0°C) de hidruro de litio y aluminio (1.02 g, 26.8 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió gota a gota una solución de 3-ciano-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5.50 g, 24.0 mmol) en THF seco (30 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua (1.0 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (2.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Finalmente, se añadió agua (1.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de un lavado con almohadilla de Celite con tetrahidrofurano (25 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el producto del título como aceite amarillo pálido 3.86 g. MS (m/z): 233 (M+H)⁺

(D) 3-((7-cloropirido[3,4-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se añadieron 3-(aminometil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.86 g, 16.6 mmol) y DIPEA (3.22 g, 24.9 mmol) a una solución de 5,7-dicloropirido[3,4-b]pirazina (3.32 g, 16.6 mmol) en THF (60 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano-50% de EtOAc/hexano (gradiente) y luego en columna C₁₈ para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido amarillo pálido 1.76 g. MS (m/z): 396 (M+H)⁺

Intermedio 77

2-(aminometil)tiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo



(A) 2-carbamoiltiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo

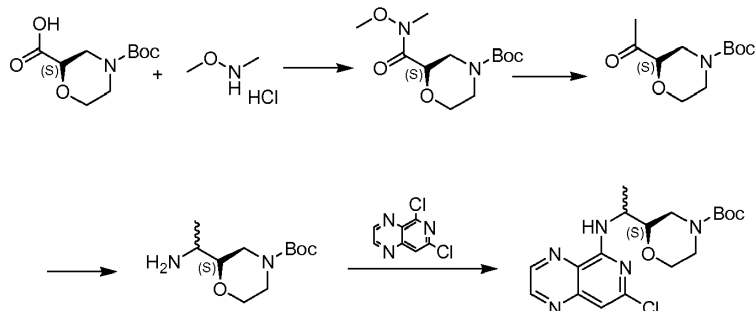
Se disolvieron ácido 4-(tert-butoxicarbonil)tiomorfolin-2-carboxílico (2.47 g, 10 mmol) y HOBt (1.62 g, 12 mmol) en DMF (20 mL), y se añadió EDCI (2.11 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió amoníaco acuoso al 25% (5 mL) y la reacción se agitó durante otras 2 horas. La reacción se diluyó a continuación con EtOAc (200 mL) y se repartió con agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO₃ (2 x 100 mL), y luego se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 2.46 g. MS (m/z): 147 (M+H-Boc)⁺

(B) 2-(aminometil)tiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 2-carbamoiltiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo (2.46 g, 10 mmol) en THF (80 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de borano en THF (1.0 M, 40 mL, 40 mmol) durante 15 minutos mediante un embudo de adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol/ácido acético (18 mL, 9:1 v/v). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada acuosa de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el material crudo deseado 2.11 g, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z): 233 (M+H)⁺

Intermedio 78

(2S)-2-(1-(7-cloropirido[3,4-b]pirazin-5-ilamino)etil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo



(A) (S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de ácido (S)-4-(tert-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (3.46 g, 15 mmol), DIPEA (7.75 g, 60 mmol) y HCl N, O-dimetilhidroxilamina (4.39 g, 45 mmol) en DCM (100 mL) se trató con EDCI (9.63 g, 45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3.5 g de aceite amarillo claro. MS (m/z): 175 (M+H-Boc)⁺

(B) 2-acetilmorfolin-4-carboxilato de (S)-tert-butilo

El (S)-2-(metoxi(metil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo obtenido anteriormente se disolvió en THF (60 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3.0 M en éter dietílico, 15 mL, 45 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2.29 g de (S)-tert-butil 2-acetilmorfolin-4-carboxilato de tert-butil en forma de aceite amarillo que se usó sin más purificación. MS (m/z): 130 (M+H-Boc)⁺

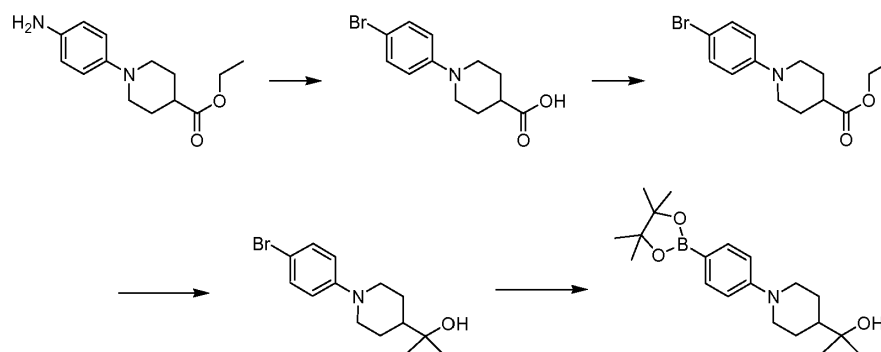
(C) (2S)-2-(1-(7-cloropirido[3,4-b]pirazin-5-ilamino)etil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de (S)-2-acetilmorfolin-4-carboxilato de tert-butilo (2.29 g, 10.0 mmol), acetato de amonio (7.70 g, 100 mmol), cianoborohidruro de sodio (0.94 g, 15.0 mmol), y agitaron tamices moleculares de 5 angstrom se agitaron (10 g) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. Los tamices se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. Se añadió una solución de NaOH 1 N hasta que el pH alcanzó 12. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo claro

resultante (2.17 g) se disolvió en THF (40 mL) y se añadieron 5,7-dicloropirido[3,4-b]pirazina (2.00 g, 10,0 mmol) y DIPEA (1.94 g, 15.0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano-50% EtOAc/hexano (gradiente) y luego en columna C₁₈ para proporcionar el compuesto del subtítulo como aceite marrón 450 mg. MS (m/z): 394 (M+H)⁺

Intermedio 79

2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)propan-2-ol



(A) ácido 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carboxílico

A una solución de 1-(4-aminofenil)piperidina-4-carboxilato de etilo (2.48 g, 10 mmol) en 40 mL de HBr 40%, se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (0.69 g, 10 mmol) en 7 mL de agua a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió a una solución de CuBr (0.79 g, 5.5 mmol) en 30 mL de HBr al 40%. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión así obtenida se sometió a partición entre NaOH 2N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título en crudo 1.56 g. MS (m/z): 286 (M+2)⁺

(B) 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carboxilato de etilo

Una solución agitada de ácido 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carboxílico (1.56 g, 5.5 mmol) en etanol absoluto (30 ml) se enfrió a 0°C y se añadió SOCl₂ (1.18 g, 10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo: hexano = 1:1) para producir el compuesto del título, aceite marrón claro, 1.08 g. MS (m/z): 314 (M+2)⁺

(C) 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)propan-2-ol

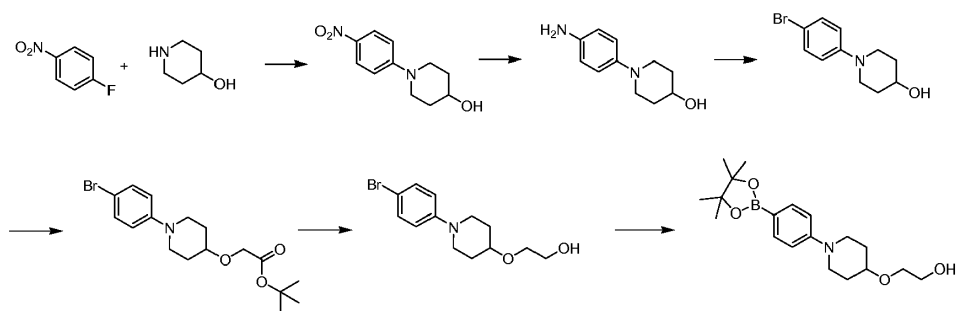
Se disolvió 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carboxilato de etilo (1.08 g, 3.5 mmol) en THF (20 mL) en atmósfera de nitrógeno; se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3.0 M en éter dietílico, 3.5 mL, 10.5 mmol) mientras se enfriaba con un baño de agua con hielo; y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y la solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto deseado (1.0 g) como un sólido blanco. MS (m/z): 300 (M+2)⁺

(D) 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)propan-2-ol

A una solución de 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)propan-2-ol (1.0 g, 3.3 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió bis-pinacolatodiboron (1.15 g, 4.5 mmol) y KOAc (515 mg, 5.3 mmol). La reacción se desgasificó al vacío durante 30 minutos. entonces el matraz se purgó con N₂. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (292 mg, 0.4 mmol), luego la reacción se calentó a 70°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido de 590 mg. MS (m/z): 346 (M+H)⁺

Intermedio 80

2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)propan-2-ol



(A) 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol

A una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenzono (2.82 g, 20 mmol) y K_2CO_3 (6.92 g, 50 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió piperidin-4-ol (2.22 g, 22 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. Esta solución se vertió en 200 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró y al filtrado se añadió Pd al 10%/C (100 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color tostado de 3.7 g. MS (m/z): 193 (M+H)⁺

(B) 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol

A una solución de 1-(4-aminofenil) piperidin-4-ol (3.7 g, 319 mmol) en 60 mL de HBr 48%, se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (1.38 g, 20 mmol) en 15 mL de agua a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió a una solución de CuBr (1.57 g, 11 mmol) en 50 mL de HBr al 48%. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión así obtenida se sometió a partición entre NaOH 2N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto crudo en forma de un sólido gris de 4.6 g. MS (m/z): 256 (M)⁺

(C) 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-iloxi)acetato de tert-butilo

Se agregó bromuro de tetrabutilamonio (1.06 g, 3.3 mmol) a una solución de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (2.56 g, 10 mmol) en tolueno (30 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ac. se añadió hidróxido de sodio al 35% (30 mL) seguido de una adición gota a gota de bromoacetato de tert-butilo (2.92 g, 15 mmol). La mezcla se dejó luego alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas a esta temperatura. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (4 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se coevaporó con éter de petróleo. La purificación del material crudo por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el material puro deseado 3.08 g en forma de un sólido amarillo pálido. MS (m/z): 372 (M+2)⁺

(D) 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-iloxi)etanol

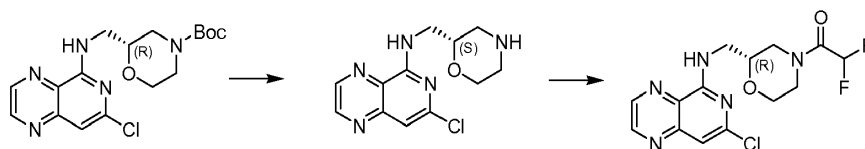
Se añadió una solución agitada de 2-(1-(4-bromofenil) piperidin-4-iloxi) acetato de tert-butilo (3.08 g, 8.3 mmol) en THF (20 mL) a -10°C bajo nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (0.57 g, 15 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó por adición secuencial de agua (0.6 mL), solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 por ciento (1.8 mL) y agua (0.6 mL). La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-iloxi)etanol en crudo 2.16 g. MS (m/z): 302 (M+2)⁺

(E) 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-iloxi)etanol

A una solución de 2-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-iloxi)etanol (2.16 g, 7.2 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió bis-pinacolatodiboron (2.54 g, 10 mmol) y KOAc (1.17 g, 12 mmol). La reacción se desgasificó al vacío durante 30 minutos y luego el matraz se purgó con N_2 . Se añadió Pd(dppf) Cl_2 (732 mg, 1.0 mmol), luego la reacción se calentó a 70°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido de 920 mg. MS (m/z): 348 (M+H)⁺

Intermedio 81

(R)-1-(2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)-2,2-difluoroetanol

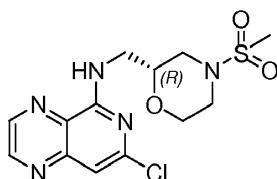


(R)-1-(2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)-2,2-difluoroetanova

El (R)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (3.00 g, 8.0 mmol) se disolvió en la solución de HCl en acetato de etilo (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la TLC indicó que se había eliminado el grupo Boc. Los materiales volátiles se eliminaron a vacío y los residuos se disolvieron en diclorometano. A la solución, se añadieron posteriormente ácido difluoroacético (1.15 g, 12 mmol), HATU (7.60 g, 20.0 mmol) y DIPEA (6.20 g, 48.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía en columna C₁₈ para dar la amida deseada como un sólido amarillo (2.1 g). MS (m/z): 358 (M+H)⁺

Intermedio 82

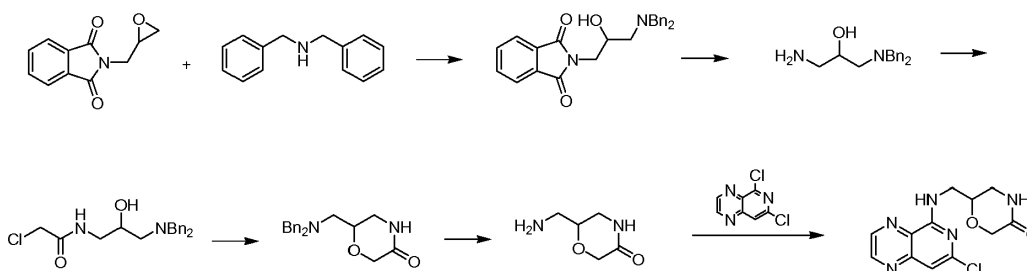
(R)-7-cloro-N-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Intermedio 81 usando el mismo material de partida. MS (m/z): 358 (M+H)⁺.

Intermedio 83

6-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-3-ona



(A) 2-(3-(dibencilamino)-2-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona

Se agitó una mezcla de 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolin-1,3-diona (4.06 g, 20.0 mmol) y dibencilamina (5.0 g, 25.4 mmol) a 80°C durante la noche. Se añadió EtOH (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para dar un sólido blanco (4.5 g).

(B) 1-amino-3-(dibencilamino)propan-2-ol

Una solución de 2-(3-(dibencilamino)-2-hidroxipropil)isoindolin-1,3-diona (4.5 g, 11.25 mmol) en HCl concentrado (50 mL) se agitó a 120°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. Y el filtrado se extrajo con CHCl₃. La capa acuosa se añadió ac. 30% de NaOH hasta que el pH estaba por encima de 7, luego la solución se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo (3.0 g).

(C) 2-cloro-N-(3-(dibencilamino)-2-hidroxipropil)acetamida

Se añadió una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (1.25 g, 10.96 mmol) en CHCl₃ a la solución de 1-amino-3-(dibencilamino)propan-2-ol (2.5 g, 9.26 mmol) en CHCl₃ (50 mL) en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por columna para dar un sólido blanco.

(D) 6-((dibencilamino)metil)morfolin-3-ona

Una solución de 2-cloro-N-(3-(dibencilamino)-2-hidroxipropil)acetamida (1.0 g, 2.49 mmol), t-BuOK (0.39 g, 3.57 mmol) en t-BuOH (30 mL) se agitó a reflujo durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto como un sólido blanco.

(E) 6-(aminometil)morfolin-3-ona

Una solución de 6-((dibencilamino)metil)morfolin-3-ona (340 mg, 1.09 mmol), Pd(OH)₂/C (170 mg) en EtOH (30 mL) se agitó equipada bajo balón de H₂ durante la noche. La solución se filtró y se concentró para dar un aceite blanco. El

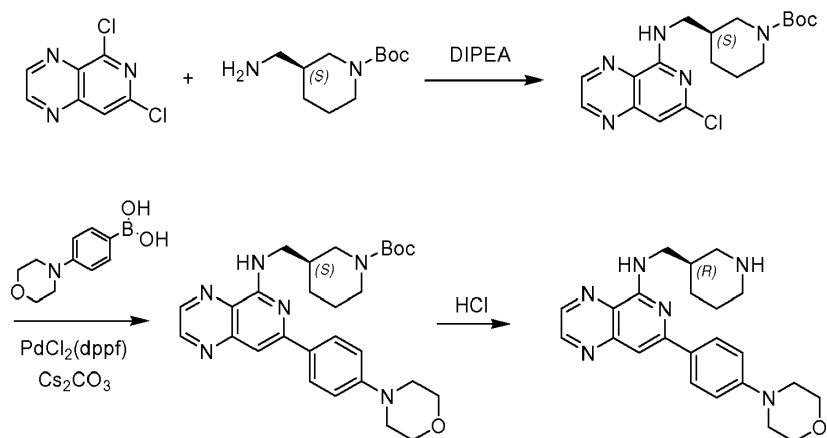
producto crudo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. (F) 6-((7-cloropirido [4,3-b] pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-3-ona. Una solución de 6-(aminometil)morfolin-3-ona (130 mg, 1 mmol), 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (200 mg, 1 mmol) y DIEA (260 mg, 2 mmol) en THF (20 mL) se agitó a reflujo durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto como un sólido amarillo (100 mg).

Ejemplo 1

Síntesis de Compuestos 1-516

Compuesto 1

((R)-7-(4-morfolinofenil)-N-(piperidin-3-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



(A) (S)-3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Una solución de (S)-3-(aminometil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.5 mmol), 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (100 mg, 0.5 mmol) y DIPEA (77 mg, 0.6 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se trató con acetato de etilo, con salmuera, y se concentró para dar el compuesto del título crudo.

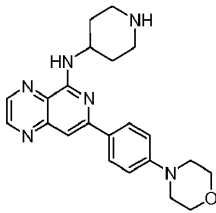
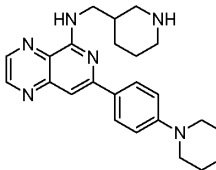
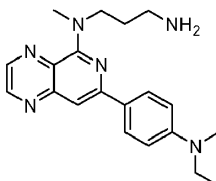
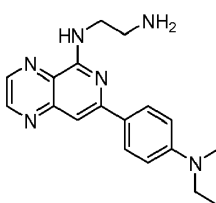
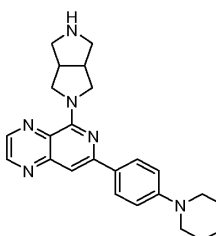
(B) (S)-3-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

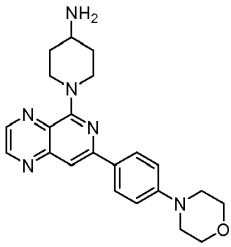
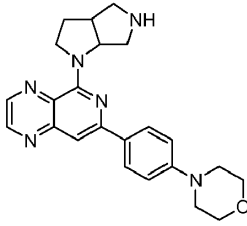
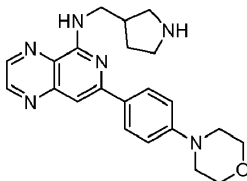
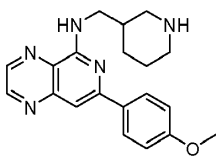
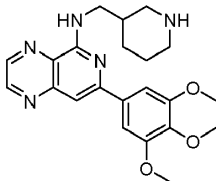
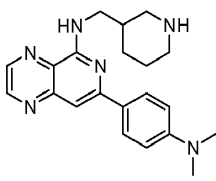
Una mezcla de (S)-3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.15 mmol), ácido 4-morfolinofenilborónico (0.23 mmol), PdCl₂ (dppf) (0.015 mmol) y Cs₂CO₃ (0.30 mmol) en dimetoxietano/etanol se selló en un vial de reacción de microondas y se agitó a 160°C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (73% de rendimiento). MS (m/z): 505 (M+H)⁺.

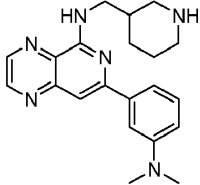
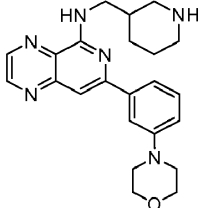
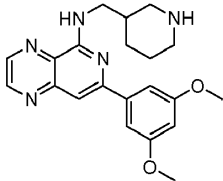
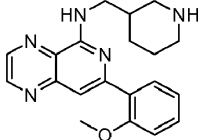
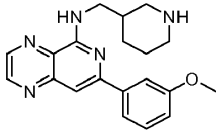
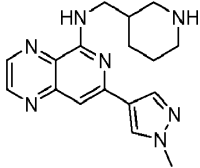
(C) ((R)-7-(4-morfolinofenil)-N-(piperidin-3-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina.

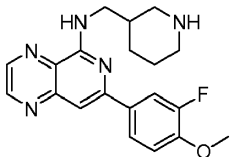
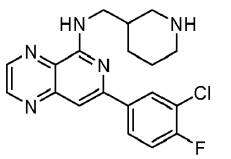
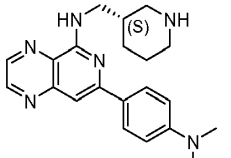
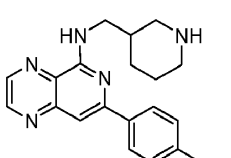
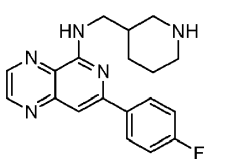
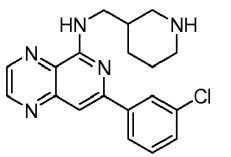
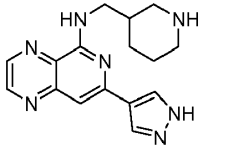
El (S)-3-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.11 mmol) se trató con HCl solución (en EtOAc, 4 N, 3 mL) a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Los precipitados se recogieron por filtración y se purificaron adicionalmente por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

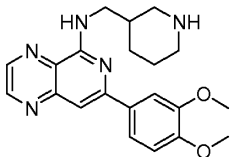
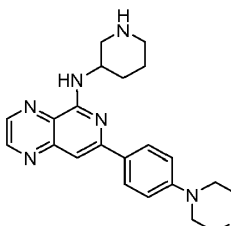
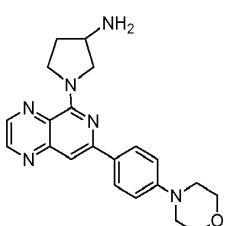
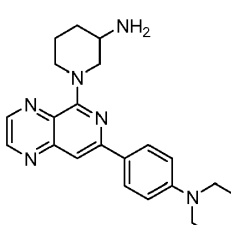
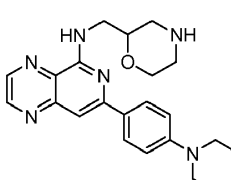
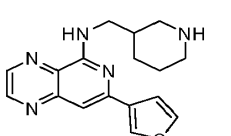
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 1 usando los compuestos intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

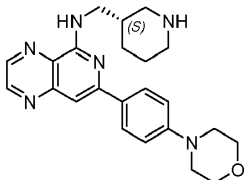
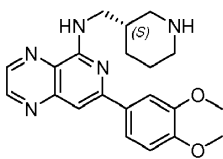
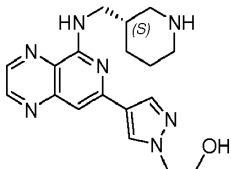
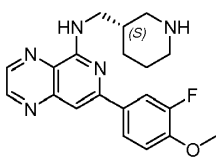
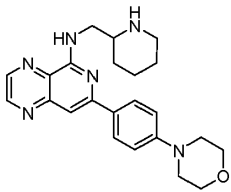
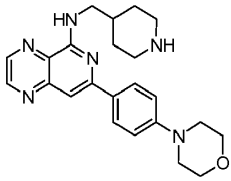
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
2		391
3		405
4		379
5		351
6		403

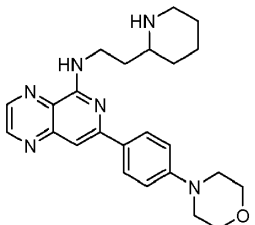
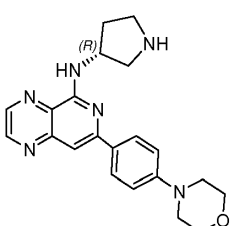
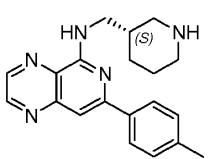
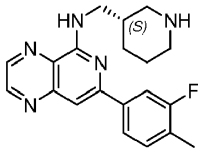
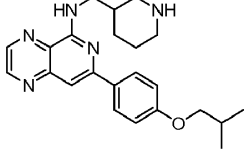
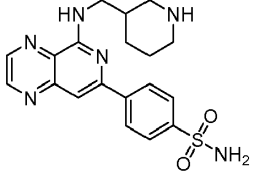
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
7		391
8		403
9		391
10		350
11		410
12		363

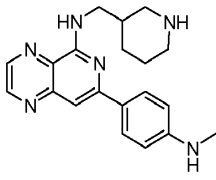
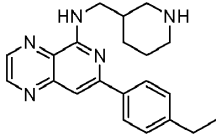
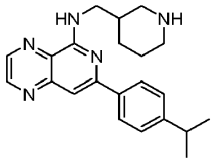
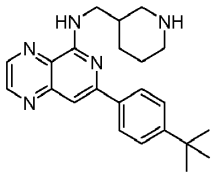
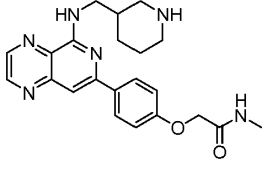
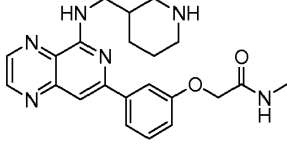
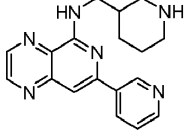
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
13		363
14		405
15		380
16		350
17		350
18		324

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
19		368
20		372
		374
21		363
22		334
23		338
24		354
		356
25		310

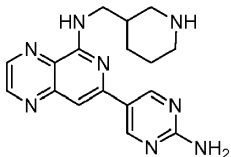
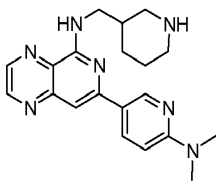
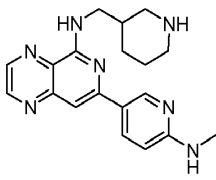
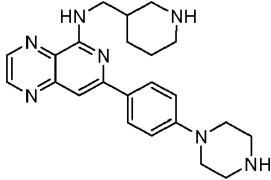
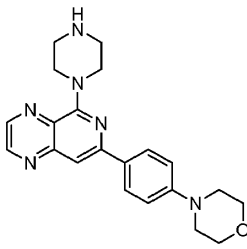
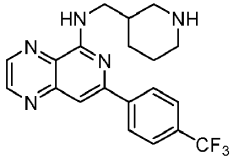
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
26		380
27		391
28		377
29		390
30		407
31		310

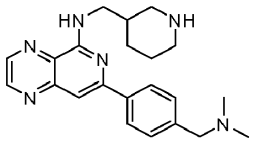
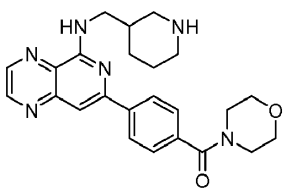
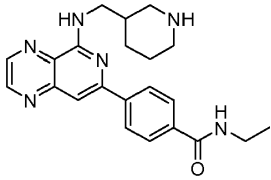
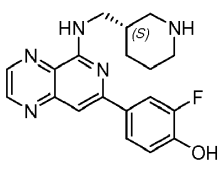
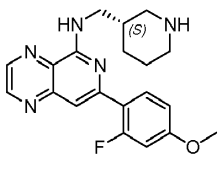
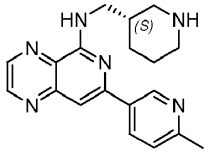
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
32		405
33		380
34		354
35		368
36		405
37		405

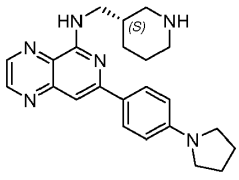
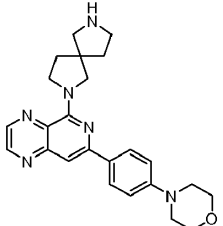
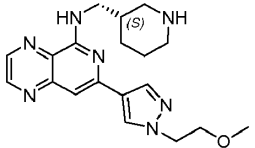
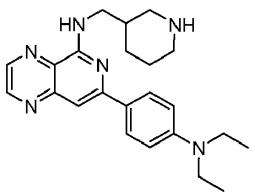
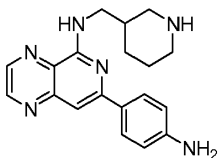
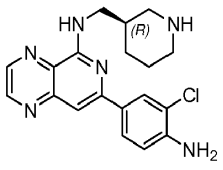
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
38		415
39		377
40		334
41		352
42		392
43		399

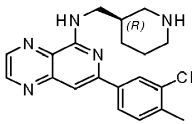
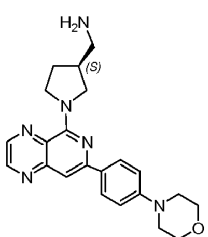
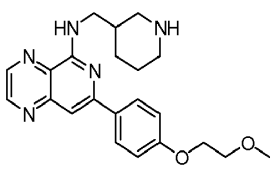
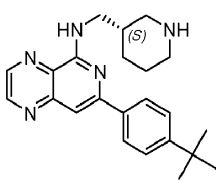
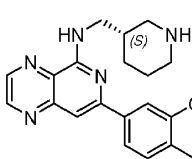
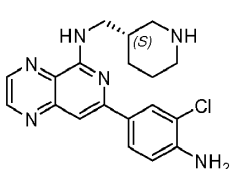
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
44		349
45		348
46		362
47		376
48		407
49		407
50		321

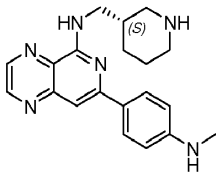
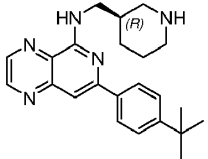
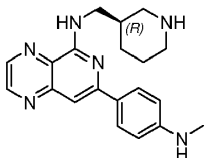
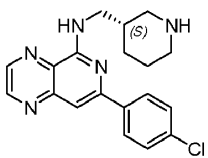
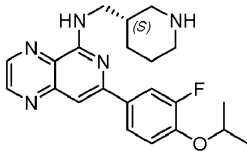
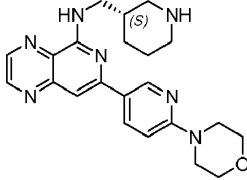
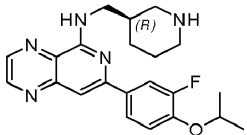
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
51		321
52		396
53		413
54		404
55		354
		356
56		351
57		336

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
58		337
59		364
60		350
61		404
62		377
63		388

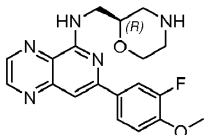
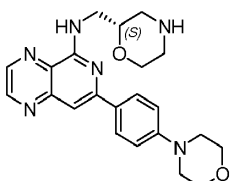
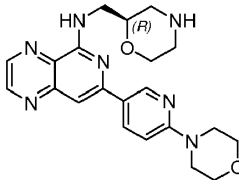
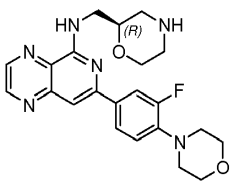
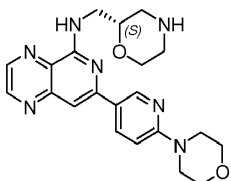
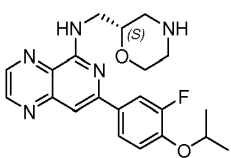
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
64		377
65		433
66		391
67		354
68		368
69		335

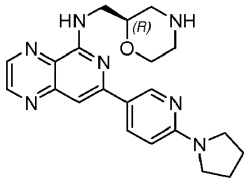
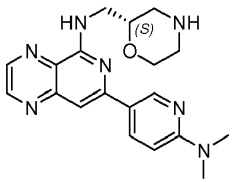
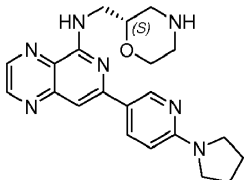
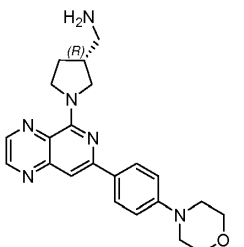
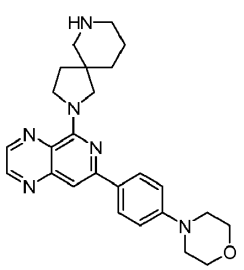
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
70		389
71		417
72		368
73		391
74		335
75		369
		371

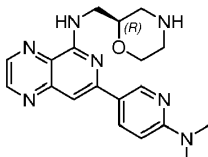
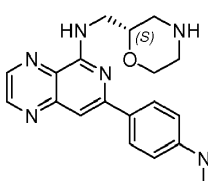
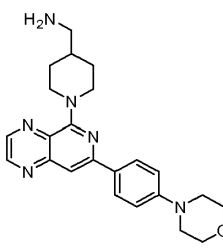
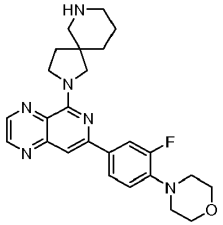
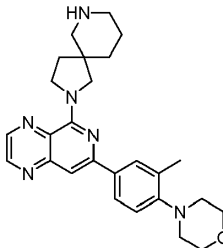
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
76		368
		370
77		391
78		394
79		376
80		368
		370
81		369
		371

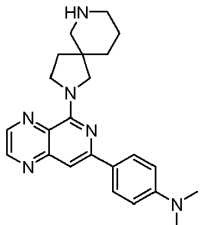
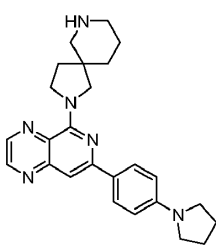
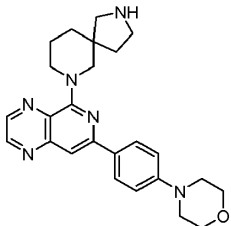
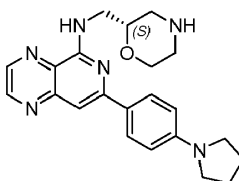
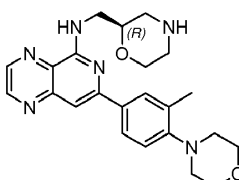
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
82		349
83		376
84		349
85		354
		356
86		396
87		406
88		396

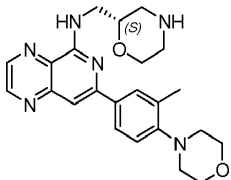
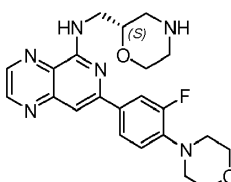
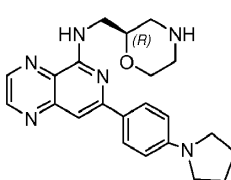
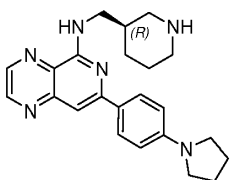
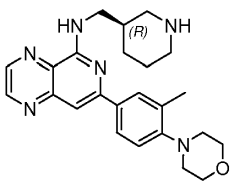
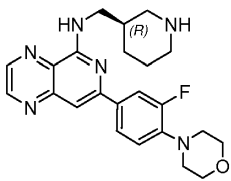
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
89		406
90		407
91		407
92		365
93		384
		386
94		419

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
95		370
96		407
97		408
98		425
99		408
100		398

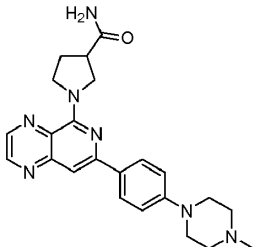
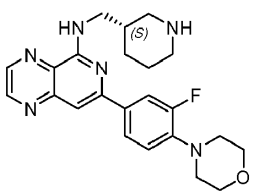
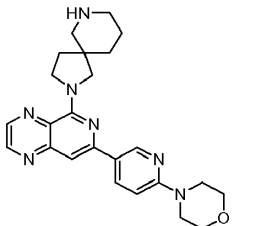
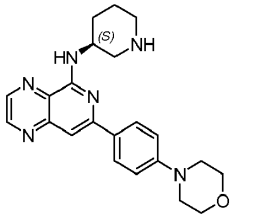
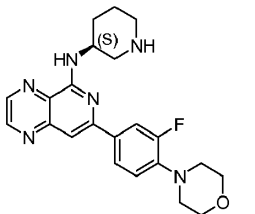
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
101		392
102		366
103		392
104		391
105		431

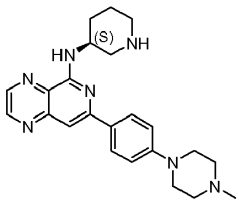
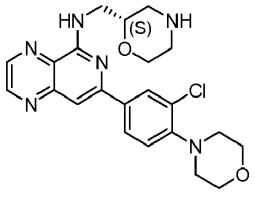
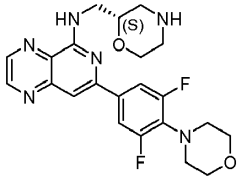
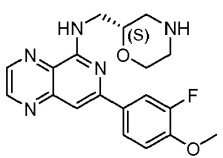
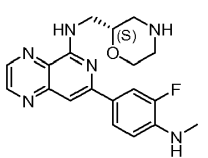
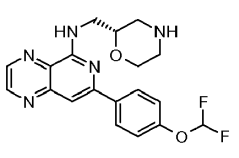
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
106		366
107		365
108		405
109		449
110		445

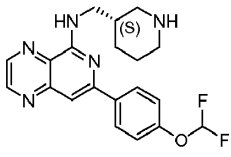
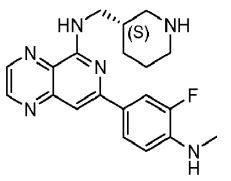
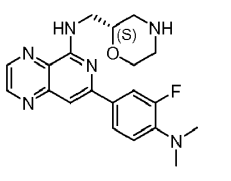
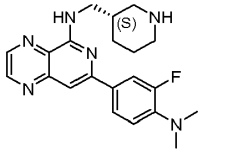
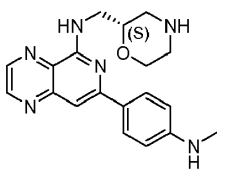
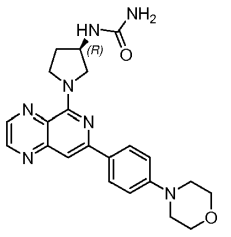
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
111		389
112		415
113		431
114		391
115		421

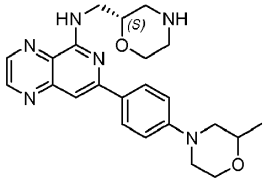
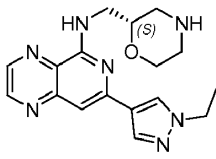
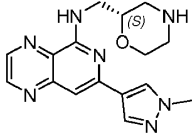
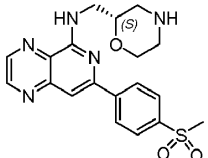
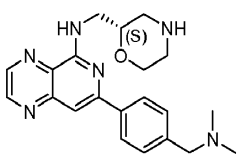
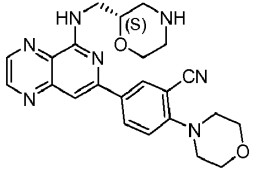
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
116		421
117		425
118		391
119		389
120		419
121		423

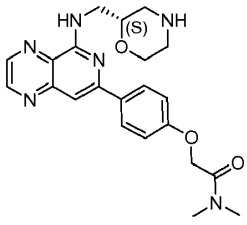
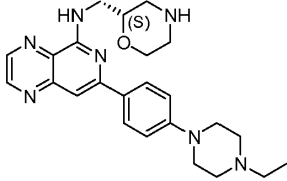
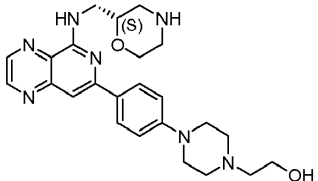
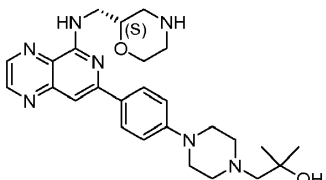
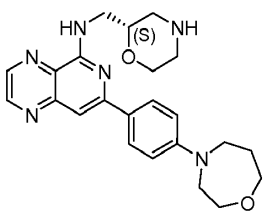
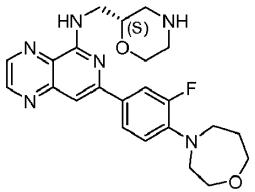
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
122		418
123		420
124		405
125		419
126		421
127		405

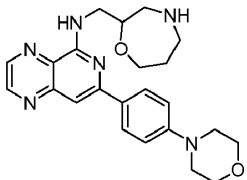
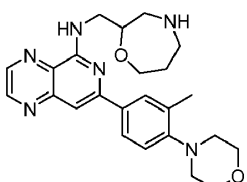
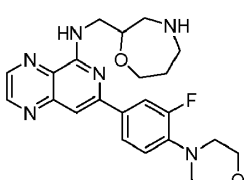
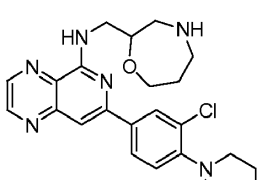
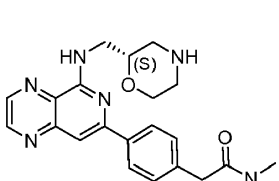
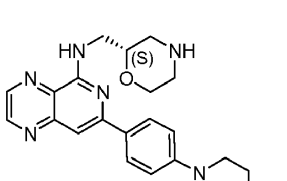
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
128		418
129		423
130		432
131		391
132		409

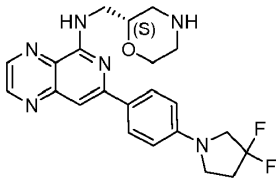
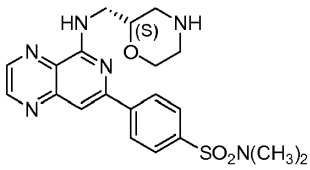
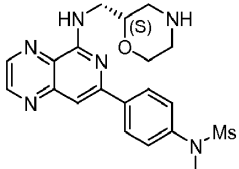
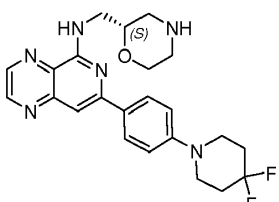
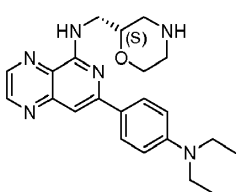
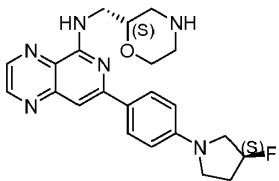
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
133		404
134		442
		444
135		443
136		370
137		369
138		388

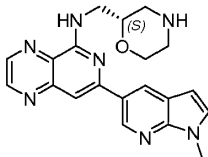
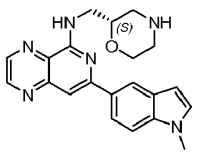
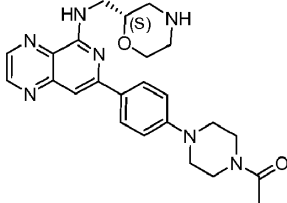
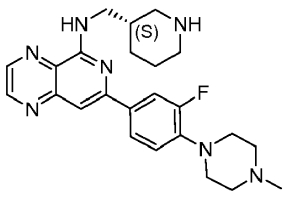
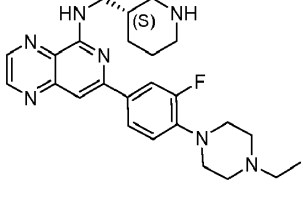
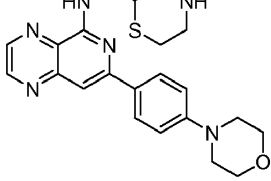
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
139		386
140		367
141		383
142		381
143		351
144		420

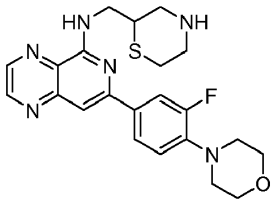
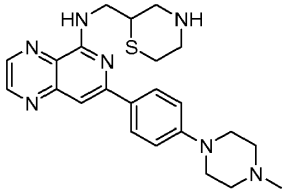
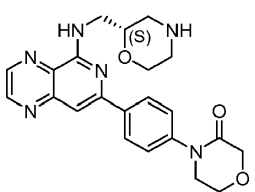
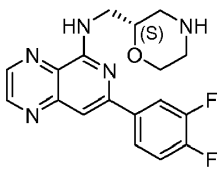
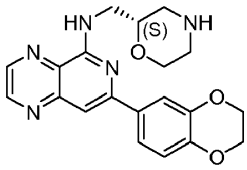
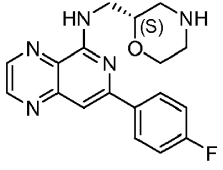
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
208		421
209		340
210		326
211		400
212		379
213		432

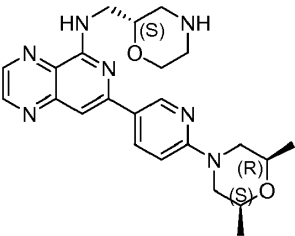
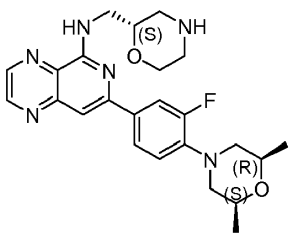
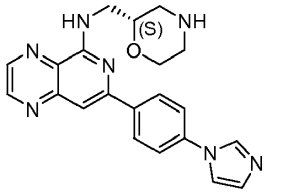
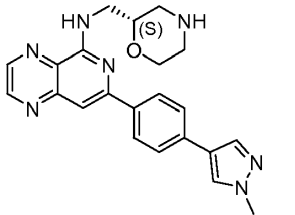
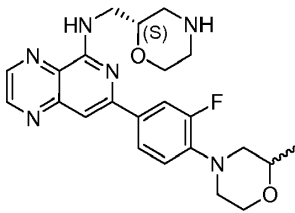
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
214		423
215		434
216		450
217		478
218		421
219		439

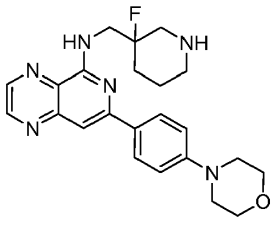
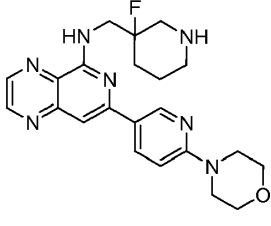
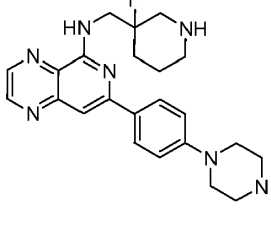
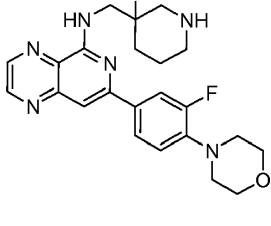
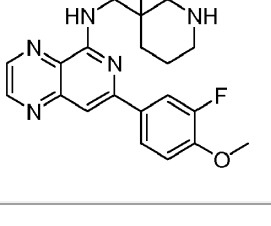
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
220		421
221		435
222		439
223		455
224		407
225		455

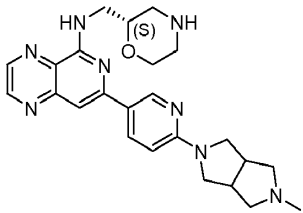
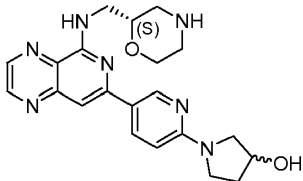
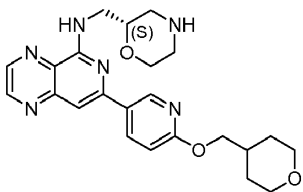
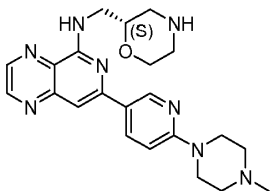
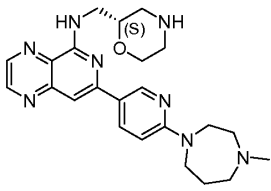
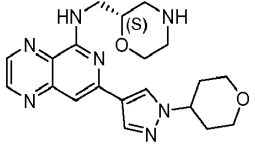
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
226		427
227		429
228		429
229		441
230		394
231		409

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
234		376
235		375
236		448
237		436
238		450
239		423

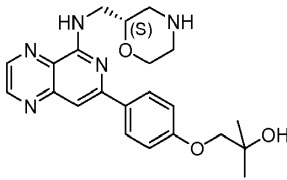
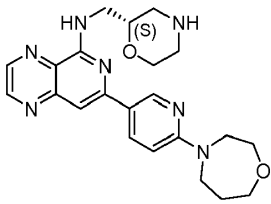
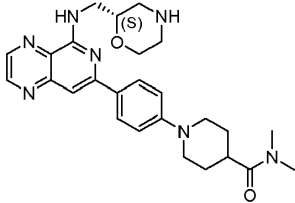
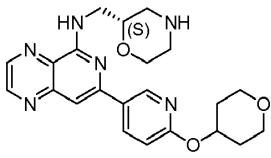
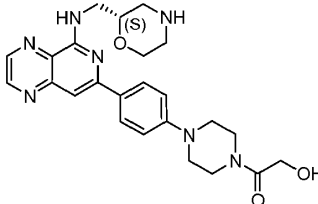
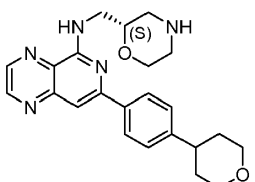
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
240		441
241		436
242		421
243		358
244		380
245		340

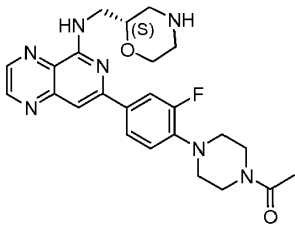
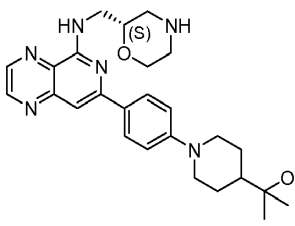
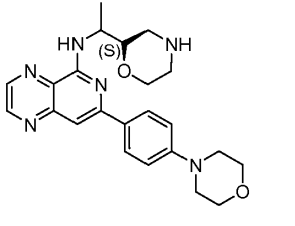
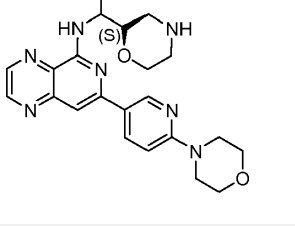
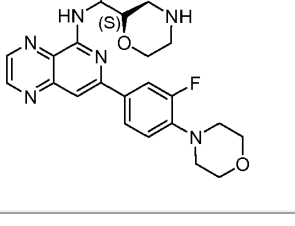
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
246		436
247		453
248		388
249		402
250		439

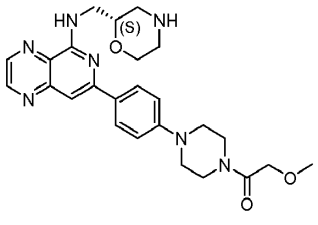
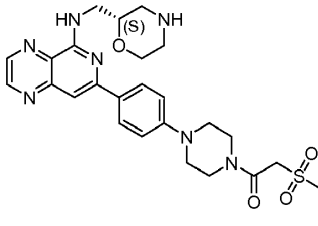
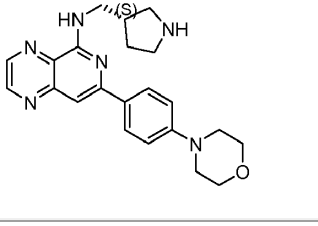
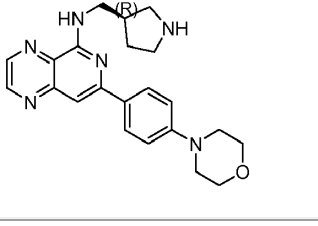
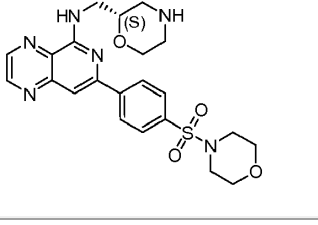
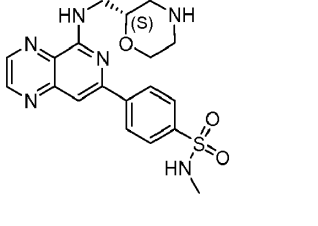
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
251		423
252		424
253		436
254		441
255		386

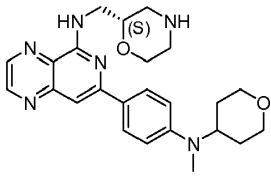
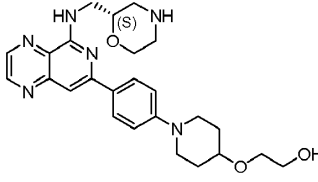
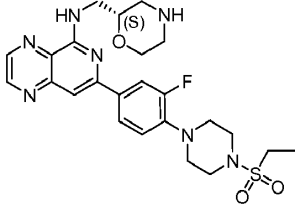
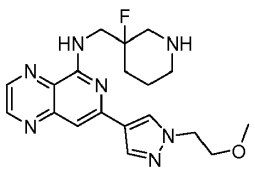
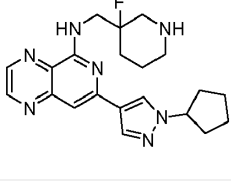
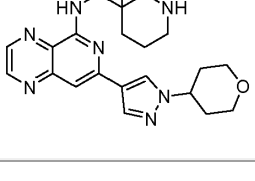
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
256		447
257		408
258		437
259		421
260		435
261		395

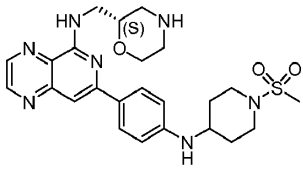
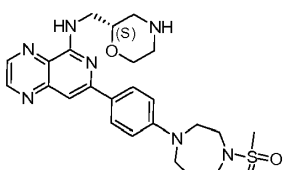
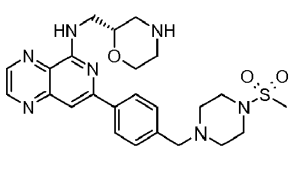
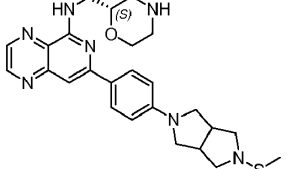
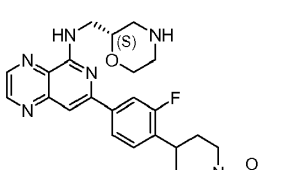
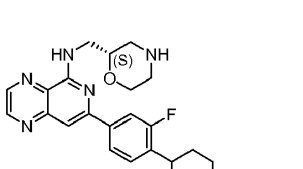
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
262		409
263		452
264		436
265		484
266		474
267		462

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
268		410
269		422
270		476
271		423
272		464
273		406

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
274		466
275		463
276		421
277		422
278		439

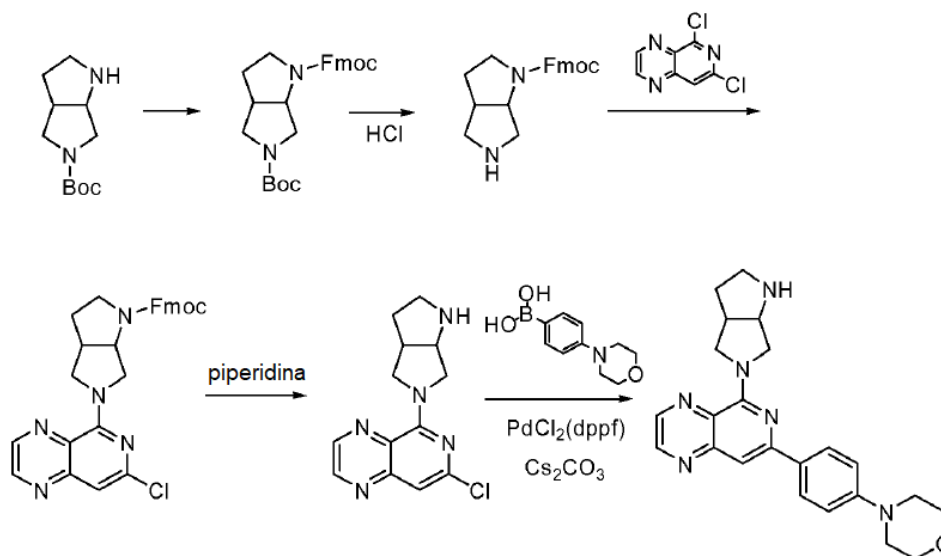
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
279		478
280		526
281		391
282		391
283		471
284		415

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
285		435
286		465
287		516
288		386
289		396
290		412

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
500		498
502		498
503		498
513		510
515		501
516		515

Compuesto 145

4-(4-(5-(hexahidropirrol-5(1H)-il)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil) morfolina



(A) hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxilato de 1-(9H-fluoren-9-il)metil-5-tert-butilo

Una solución de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de tert-butilo (424 mg, 2 mmol), N-(9-fluorenilmetoxycarbonilo)succinimida (600 mg, 1.8 mmol) y DIPEA (310 mg, 2.4 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se trató con EtOAc/H₂O, se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. MS (m/z): 355 (M-boc+H)⁺.

(B) (9H-fluoren-9-il)metil hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de ácido clorhídrico

Se trató 1-(9H-fluoren-9-il)metil-5-tert-butilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxilato (810 mg, 1.86 mmol) con HCl en MeOH (5 mL) durante 2 horas y luego se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

(C) 5-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

La mezcla de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (100 mg, 0.5 mmol) y 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (600 mg, 1.8 mmol) en dioxano se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 498 (M+H)⁺.

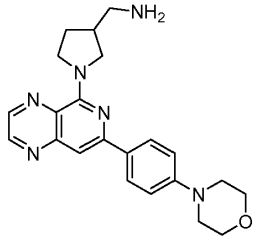
(D) 7-cloro-5-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)pirido[4,3-b]pirazina

Una solución de 5-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il) hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (140 mg) y piperidina (2 mL) en CH₂Cl₂ (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc/H₂O, se separó y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 276 (M+H)⁺.

(E) 4-(4-(5-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil) morfolina

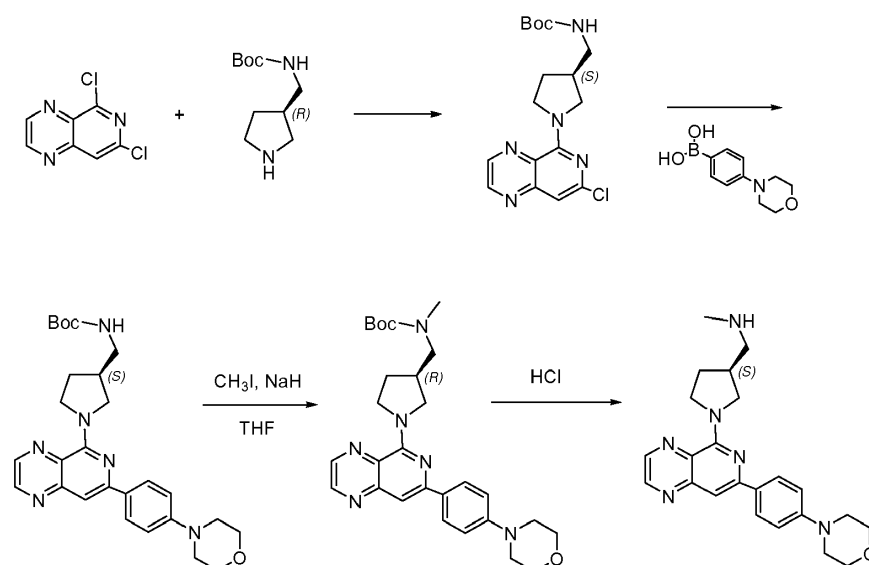
Una mezcla de 7-cloro-5-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)pirido[4,3-b]pirazina (47 mg, 0.17 mmol), ácido 4-morfolinofenilborónico (105 mg, 0.51 mmol) y PdCl₂(dppf) (10 mg), Cs₂CO₃ (130 mg, 0.51 mmol) en dioxano (5 mL) se selló en un cubo de reacción de microondas, se agitó a 180°C durante 60 minutos en un reactor de microondas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 403 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 145 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
146		391

Compuesto 147

(S)-N-metil(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanamina



5 (A) (1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (A) usando pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (R)-tert-butilo. MS (m/z): 364 (M+H)⁺.

(B) (1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il) metilcarbamato de (S)-tert-butilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (B) usando (1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tert-butilo. MS (m/z): 491 (M+H)⁺.

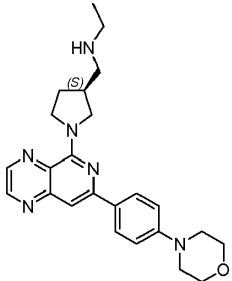
(C) (R)-metil((1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il) metil)carbamato de tert-butilo.

Bajo N₂, a una solución de (1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tert-butilo (150 mg, 0.31 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió lentamente hidruro de sodio (49 mg, 1.22 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió CH₃I (174 mg, 1.22 mmol) lentamente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título. MS (m/z): 505 (M+H)⁺.

(D) (S)-N-metil(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il) metanamina.

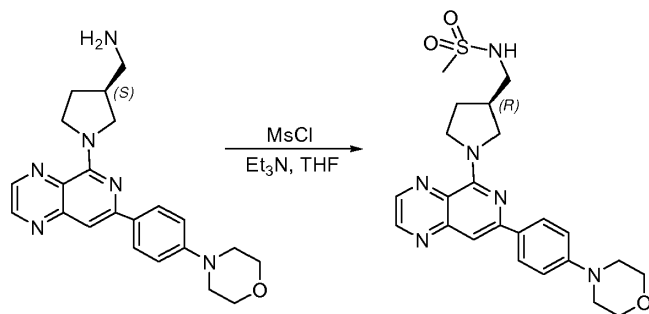
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (C) usando ((1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazina-5-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de (R)-tert-butilmetilo. MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto 148 se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 147 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
148		419

Compuesto 149

(R)-N-((1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metil) metanosulfonamida

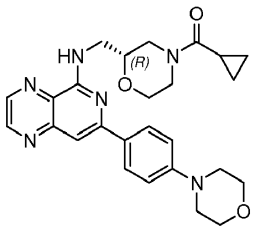


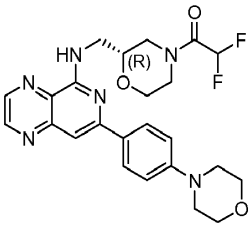
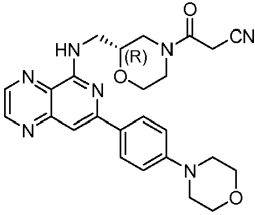
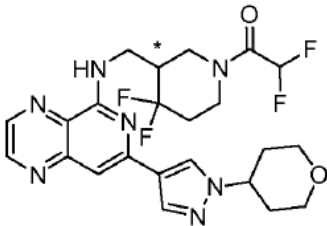
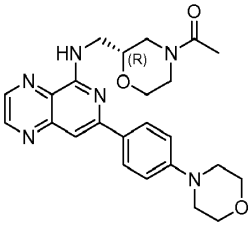
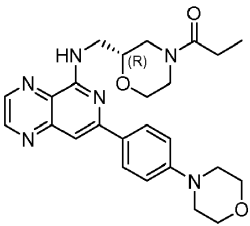
5 ((R)-N-((1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metil) metanosulfonamida.

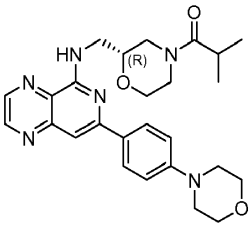
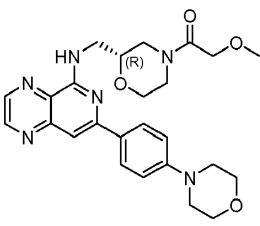
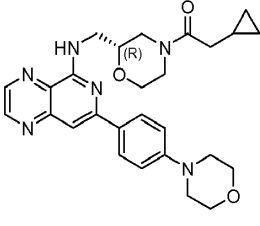
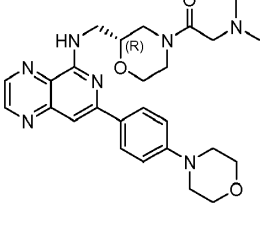
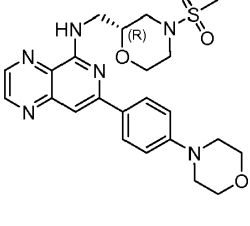
Bajo N₂, a una solución de (S)-1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanamina (Compuesto 77, 51 mg, 0.13 mmol) y Et₃N (0.04 mL, 0.26 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió MsCl (30 mg, 0.26 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, luego se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 469 (M+H)⁺.

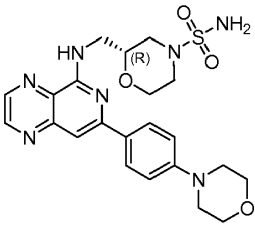
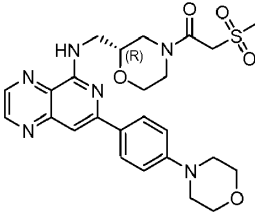
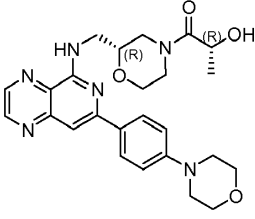
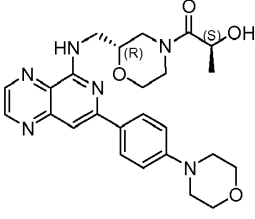
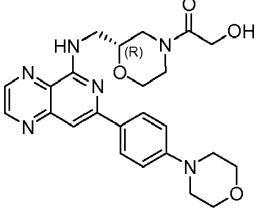
10

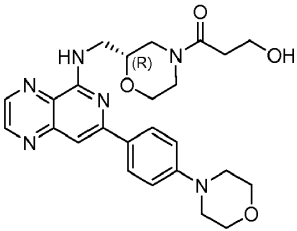
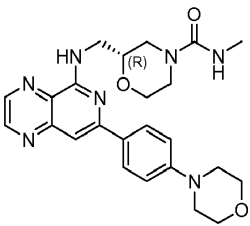
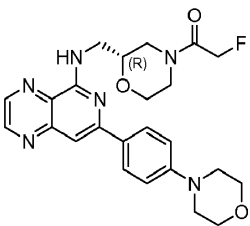
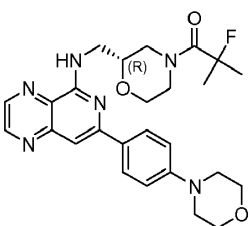
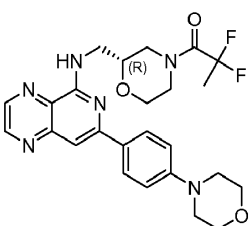
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 149 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
322		475

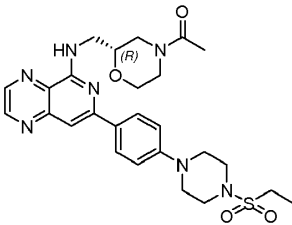
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
323		485
324		474
325		508
326		449
327		463

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
328		477
329		479
330		489
331		492
332		485

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
333		486
334		527
335		479
336		479
337		465

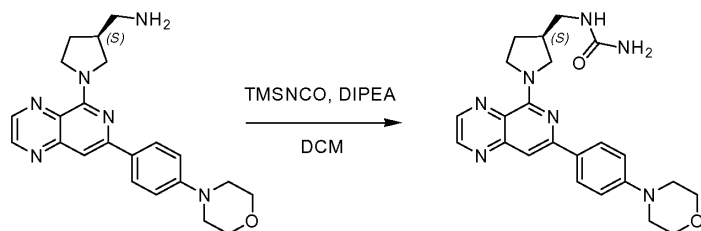
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
338		479
339		464
340		467
341		495
342		499

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
343		517
344		511
345		539
346		499
465		561

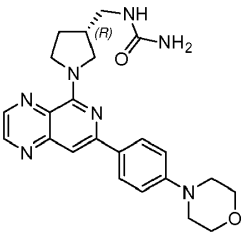
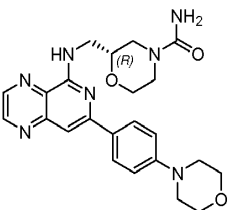
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
510		541

Compuesto 150

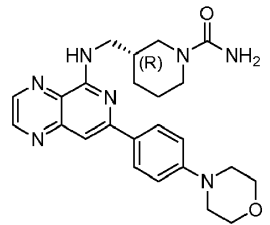
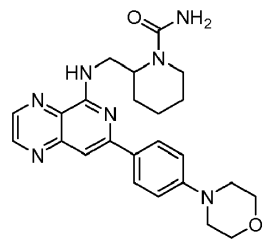
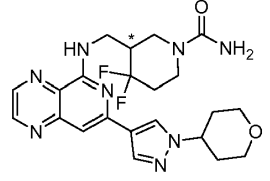
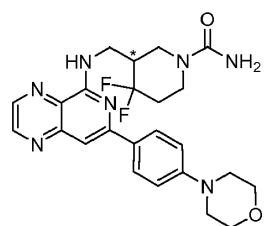
(S)-1-((1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)urea



- 5 Una solución de (S)-1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il) pirrolidin-3-il) metanamina (Compuesto 77, 0.16 mmol), DIPEA (207 mg, 1.6 mmol) y TMSNCO (184 mg, 1.6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 434 (M+H)⁺.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 150 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

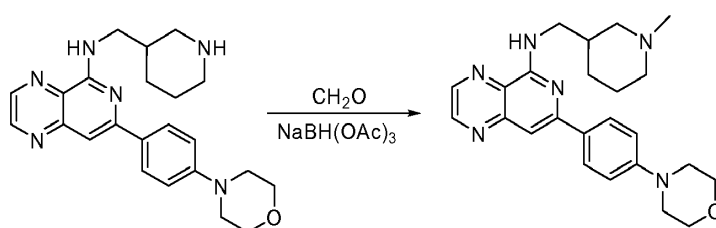
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
151		434
347		450

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
348		468
349		448
350		448
351		434
352		434

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
353		448
354		448
355		473
356		484

Compuesto 152

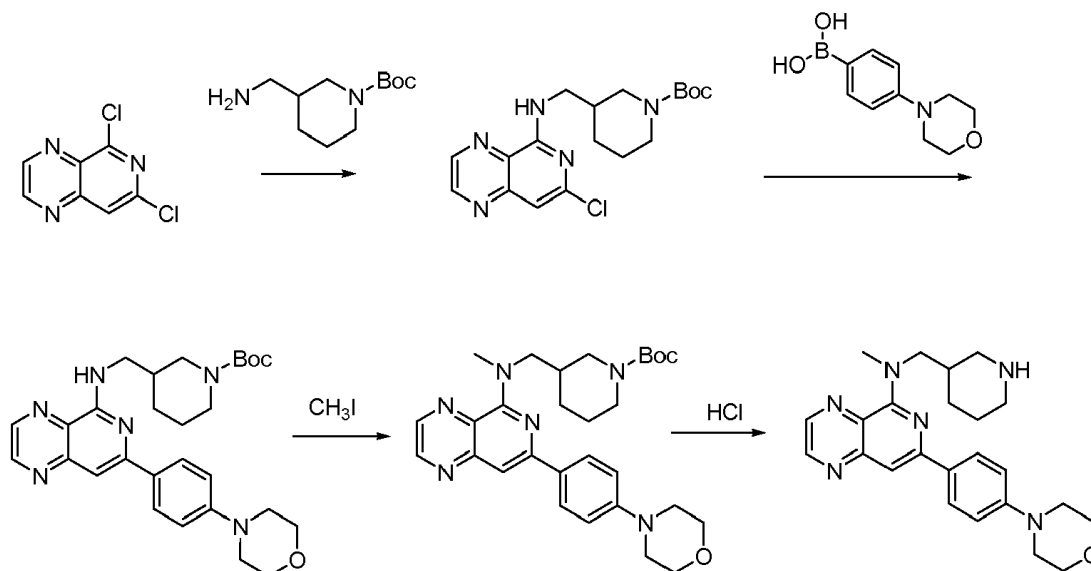
N-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



Una solución de 7-(4-morfolinofenil)-N-(piperidin-3-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina (Compuesto 3, 40 mg, 0.1 mmol) y formaldehído (60 mg, 2.0 mmol), NaBH (OAc)₃ (25 mg, 0.15 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 419 (M+H)⁺.

5 Compuesto 153

N-metil-7-(4-morfolinofenil)-N-(piperidin-3-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



(A) 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (A) usando 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 378 (M+H)⁺.

(B) 3-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (B). MS (m/z): 505 (M+H)⁺.

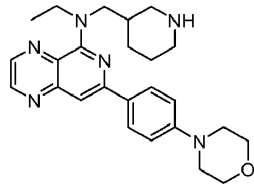
(C) 3-((4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il(amino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

15 A una solución de 3-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.2 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (30 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó durante 2-3 horas a 0°C, y luego se añadió yodometano (142 mg, 1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título.

(D) N-metil-7-(4-morfolinofenil)-N-(piperidin-3-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina

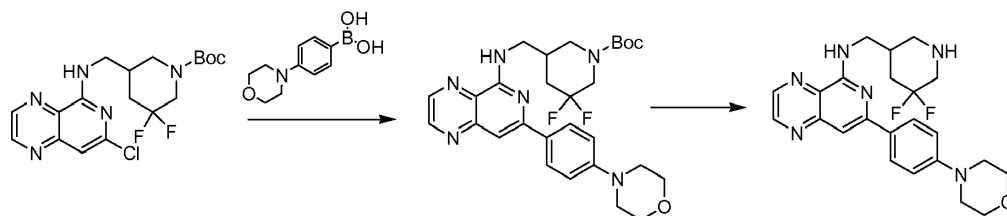
20 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (C) usando 3-((metil(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il(amino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 419 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto 154 se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 153 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
154		433

Compuesto 155

N-((5,5-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



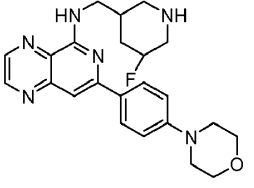
(A) 3,3-difluoro-5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

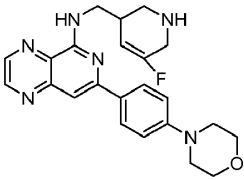
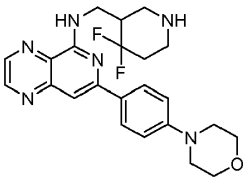
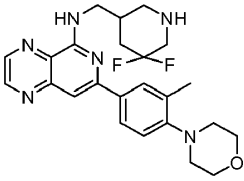
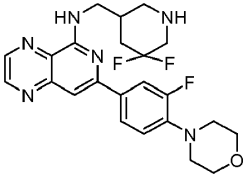
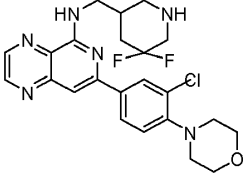
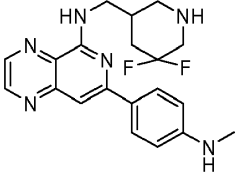
- 5 Una mezcla de 5-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (206 mg, 0.5 mmol), 4-ácido morfolinofenilborónico (207 mg, 1.0 mmol), tri(ciclohexil)fosfina (56 mg, 0.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0.1 mmol) y Cs₂CO₃ (325 mg, 2.0 mmol) en dimetoxietano/H₂O se selló en un tubo de reacción de microondas y se agitó a 160°C durante 80 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 541 (M+H)⁺.

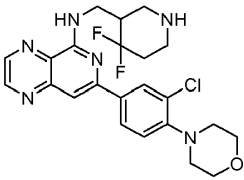
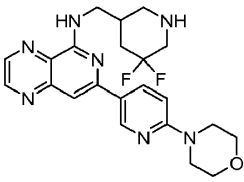
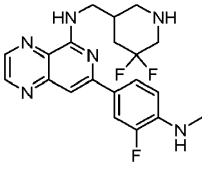
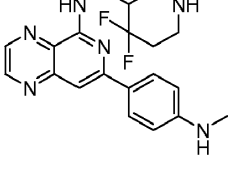
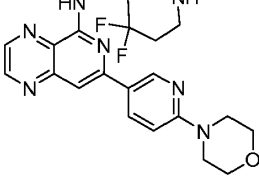
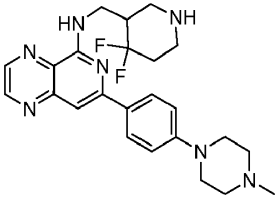
(B) N-((5,5-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina.

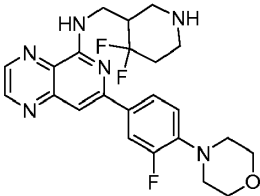
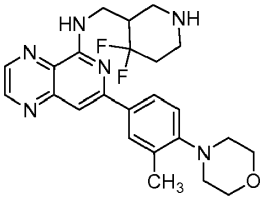
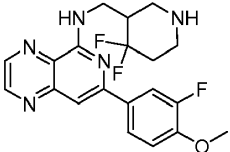
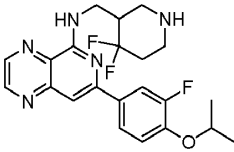
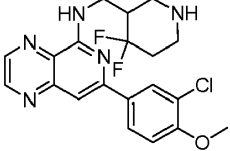
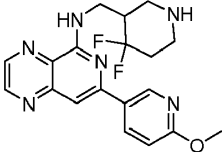
- 15 3,3-difluoro-5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de la etapa A (227 mg, 0.42 mmol) se trató con solución de HCl (en EtOAc, 5 N) a temperatura ambiente hasta que finalizó la reacción. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, se disolvieron en diclorometano (5 mL) y se neutralizaron con hidróxido de amonio. La fase de diclorometano se concentró para proporcionar N-((5,5-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b] pirazin-5-amina. MS (m/z): 441 (M+H)⁺.

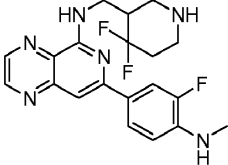
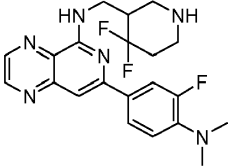
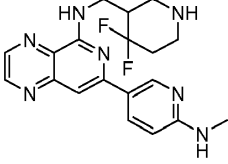
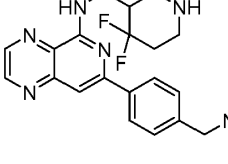
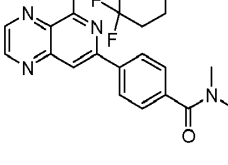
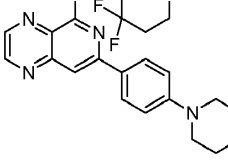
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 155 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

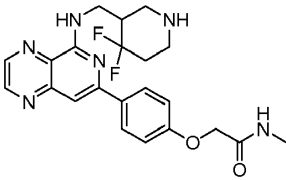
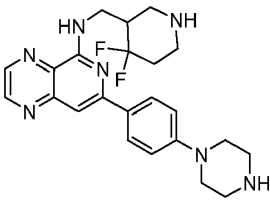
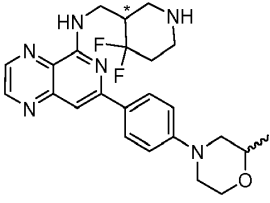
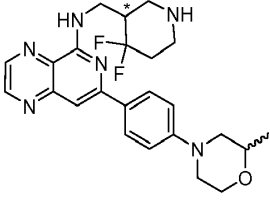
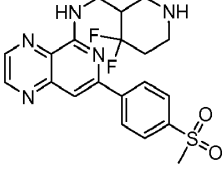
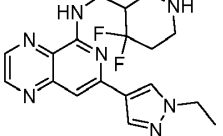
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
156		423

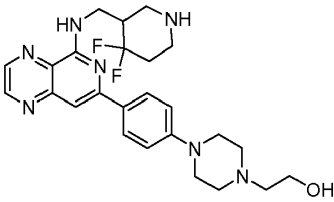
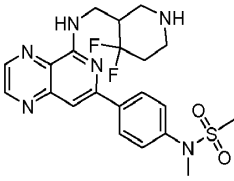
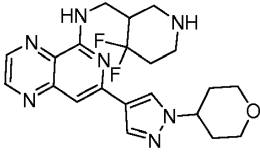
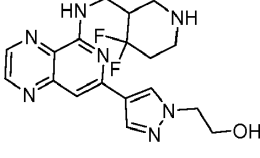
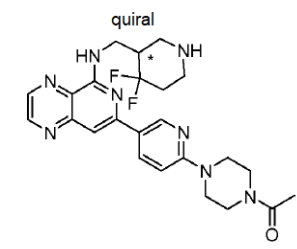
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
157		421
200		441
201		455
202		459
203		475
204		385

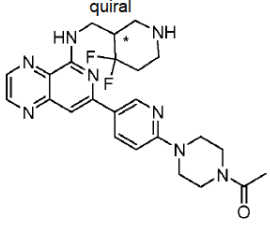
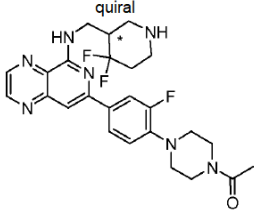
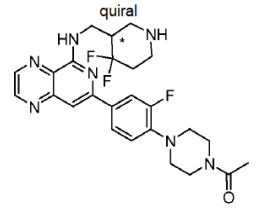
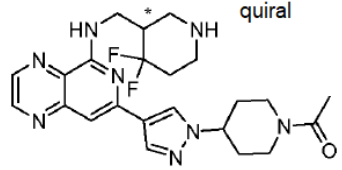
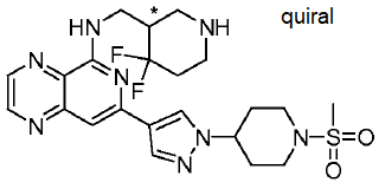
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
205		475
206		442
207		403
291		385
292		442
293		454

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
294		459
295		455
296		404
297		432
298		420
		422
299		387

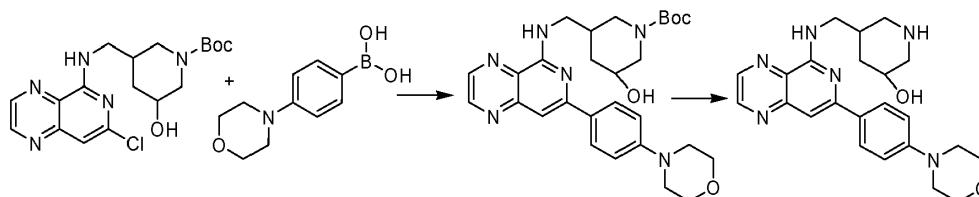
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
300		403
301		417
302		386
303		413
304		427
305		482

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
306		443
307		440
308		455
309		455
310		434
311		374

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
312		484
313		463
314		430
315		390
316		483

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
317		483
318		500
319		500
320		471
321		507

5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidin-3-ol



(A) 3-hidroxi-5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

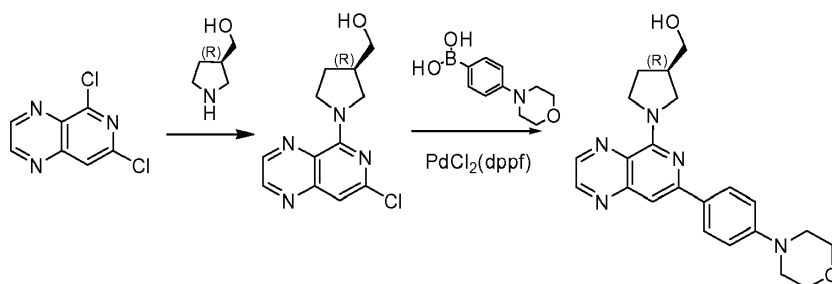
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 1 (B) usando tert-butilo 3-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato y ácido 4-morfolinofenilborónico. MS (m/z): 521 (M+H)⁺.

(B) 5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 155 (B) usando 3-hidroxi-5-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino de tert-butilo)metil)piperidina-1-carboxilato MS (m/z): 421 (M+H)⁺.

10 Compuesto 159

(R)-(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol



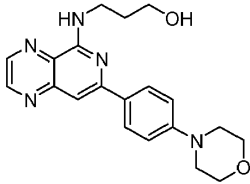
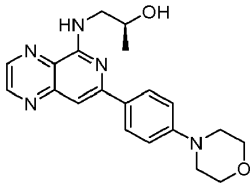
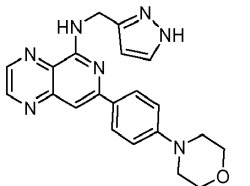
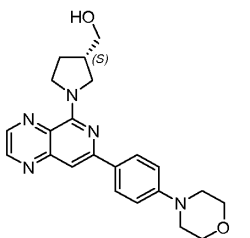
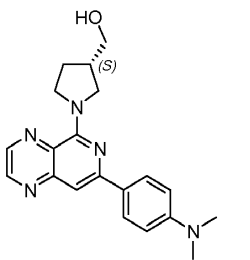
(A) (R)-(1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol.

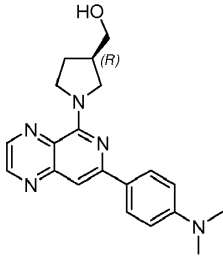
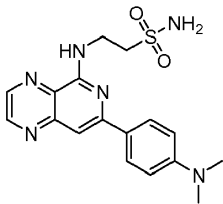
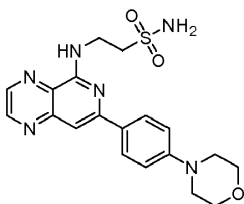
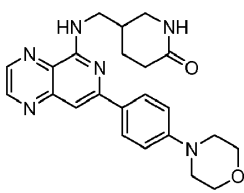
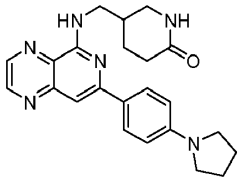
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (A) usando (R)-pirrolidin-3-ilmetanol y 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina. MS (m/z): 265 (M+H)⁺.

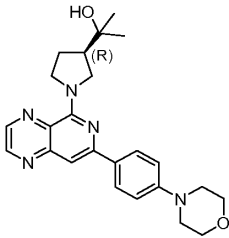
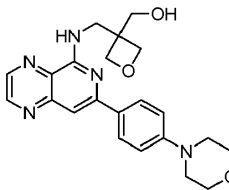
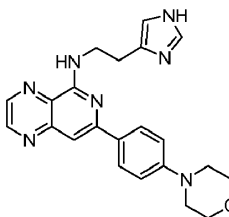
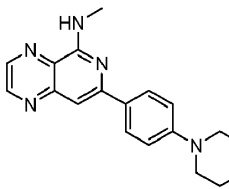
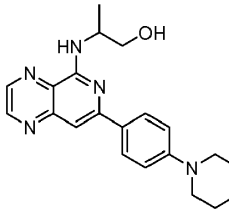
(B) (R)-(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol.

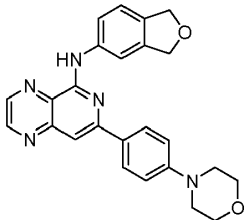
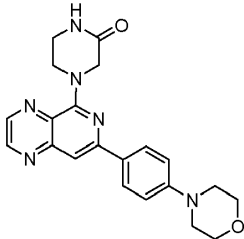
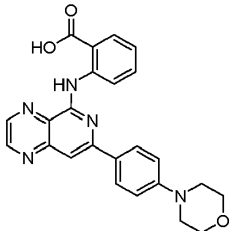
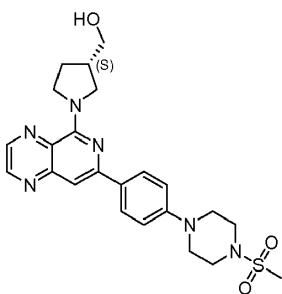
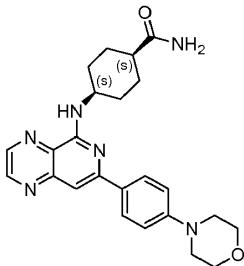
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 145 (E) usando (R)-(1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol. MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 159 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
160		366
161		366
162		388
163		392
164		350

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
165		350
166		373
167		415
168		419
169		403

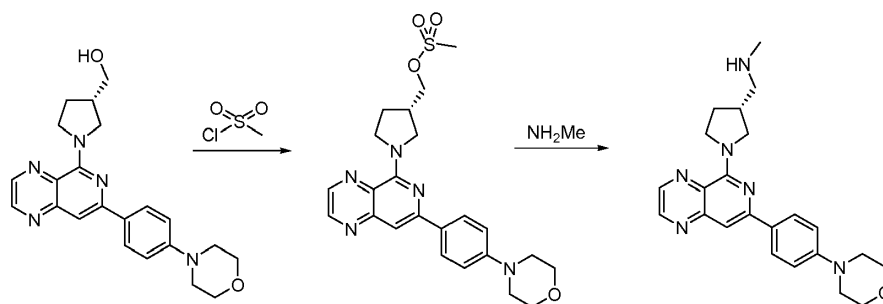
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
170		420
171		408
172		402
357		322
358		366

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
359		426
360		391
361		428
362		469
363		433

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
364		399

Compuesto 173

(R)-N-metil(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanamina



5

(A) metanosulfonato de (S)-1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metilo

A una solución de (S)-1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metanol (compuesto 163, 500 mg, 1.27 mmol) en THF (15 mL) se añadieron MsCl (200 mg, 1.6 mmol) y TEA (370 mg, 3.7 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se lavó con H₂O y EtOAc para dar el compuesto del título. MS (m/z): 470 (M+H)⁺

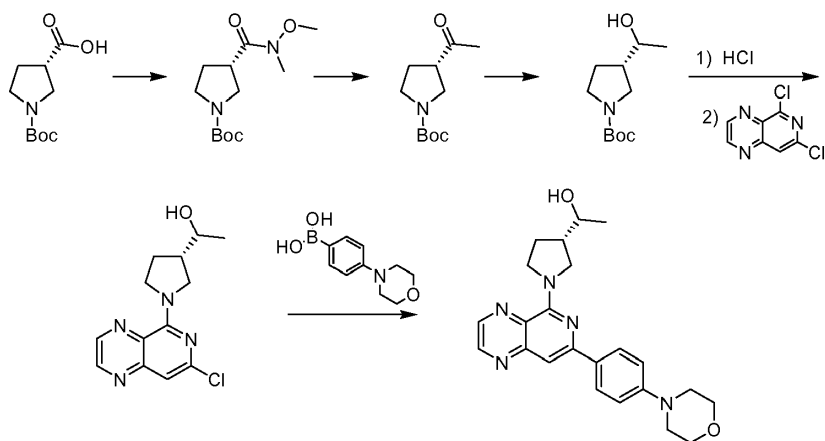
10

(B) (R)-N-metil(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il) metanamina

La mezcla de (S)-1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)metil metanosulfonato (100 mg, 0.21 mmol) y la solución MeNH₂ (33% en agua, 5 mL) se calentó a reflujo durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. MS (m/z): 405 (M+H)⁺

15 Compuesto 174

(S)-1-(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)etanol



(A) (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

- 5 A una solución de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (430 mg, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió CDI (356 mg, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (234 mg, 2.4 mmol) y DIPEA (258 mg, 2.6 mmol) a continuación a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas, luego se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con HCl (1 N), NaHCO_3 acuoso saturado y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título para la siguiente etapa.

(B) (S)-3-acetilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

- 10 A una solución de (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en THF (18 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (en éter, 3 M, 2.7 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con Et_2O . Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título para el siguiente paso.

(C) (S)-3-(1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

- 15 A una solución de (S)-3-acetilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en metanol (10 mL) se añadió borohidruro de sodio (114 mg, 3.0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título para la siguiente etapa.

(D) (S)-1-(1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)etanol.

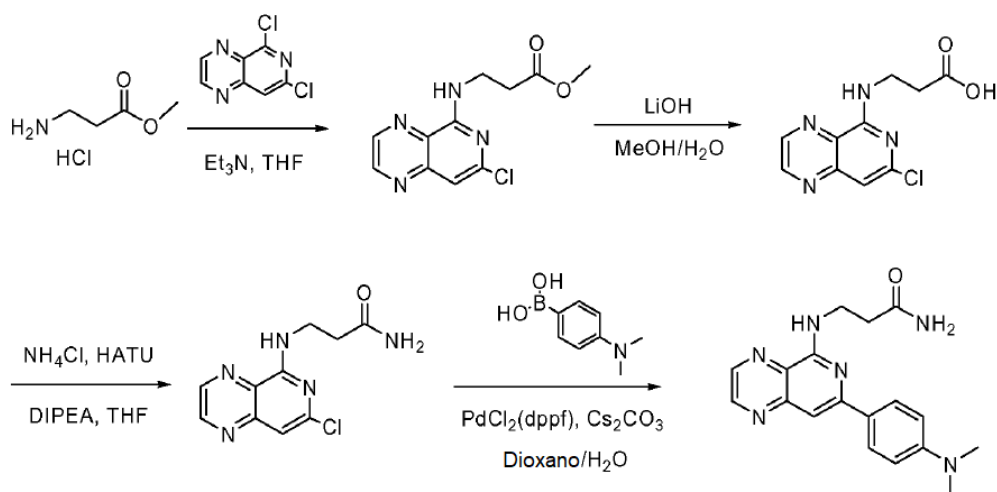
- 20 El (S)-3-(1-hidroxietil) pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo se trató con una solución de HCl (en EtOAc, 5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en THF anhidro (10 mL). A la solución de THF resultante, se añadieron DIPEA (570 mg, 4.4 mmol) y 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (400 mg, 2.0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 279 (M+H)⁺.

(E) (S)-1-(1-(7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-il)etanol.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (B) usando (S)-1-(1-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-il)pirrolidin-3-ilo)etanol y ácido 4-morfolinofenilborónico. MS (m/z): 406 (M+H)⁺.

- 30 Compuesto 175

3-(7-(4-(dimetilamino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanamida



(A) 3-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanoato de metilo.

5 Una solución de hidrocloreto de 3-aminopropanoato de metilo (4.88 mmol), Et₃N (6.50 mmol) y 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (3.25 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 267 (M+H)⁺.

(B) ácido 3-(7-cloropirido [4,3-b] pirazin-5-ilamino)propanoico.

10 Una solución de 3-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanoato de metilo (545 mg, 2.04 mmol) y LiOH·H₂O (172 mg, 4.09 mmol) en MeOH/H₂O (v. 20:1, 40 mL/2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se acidificó con una solución de HCl (1 N) hasta pH=2~3. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 253 (M+H)⁺.

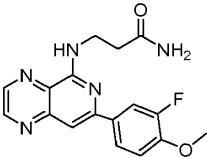
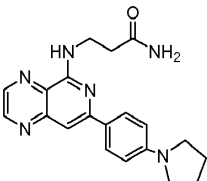
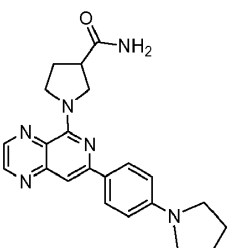
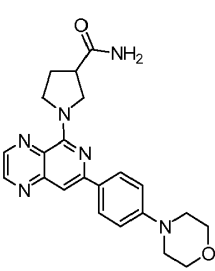
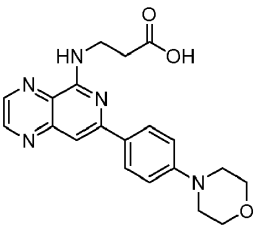
(C) 3-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanamida.

15 Una solución de ácido 3-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanoico (2.22 mmol), HATU (2.66 mmol), DIPEA (6.65 mmol) y NH₄Cl (4.43 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con agua. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título. MS (m/z): 252 (M+H)⁺.

(D) 3-(7-(4-(dimetilamino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanamida.

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1 (B) usando 3-(7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)propanamida preparada anteriormente y ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico. MS (m/z): 337 (M+H)⁺.

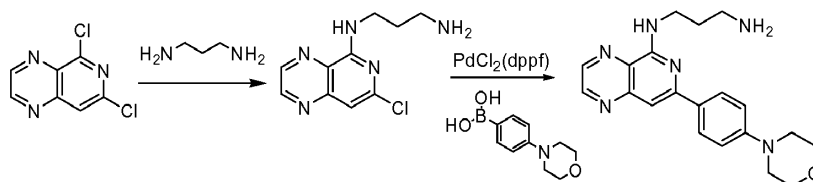
Los siguientes compuestos 176 a 178 se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 175 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
176		342
177		363
178		389
179		405
365		380

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
366		406
367		406

Compuesto 180

N-(3-aminopropil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



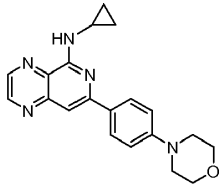
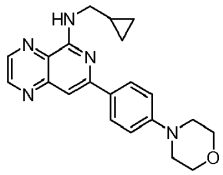
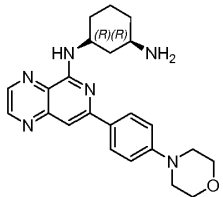
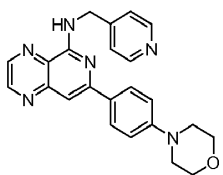
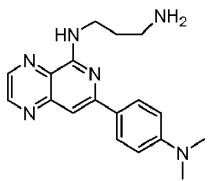
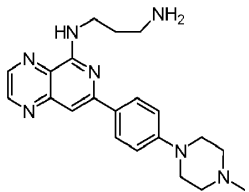
(A) N-(3-aminopropil)-7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-amina.

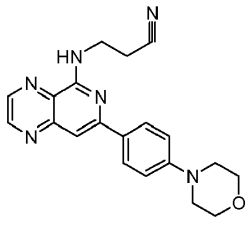
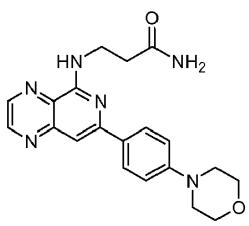
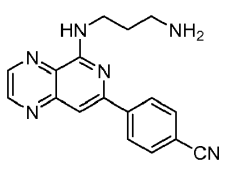
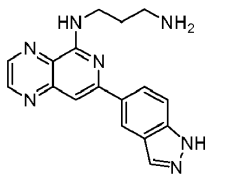
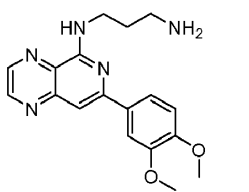
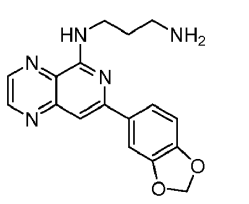
- 5 Una solución de propano-1,3-diamina (890 mg, 12 mmol) y 5,7-dicloropirido[4,3-b]pirazina (600 mg, 3 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 238 (M+H)⁺.

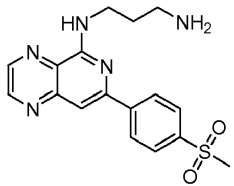
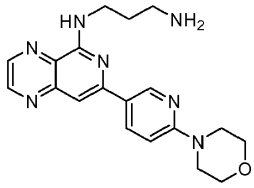
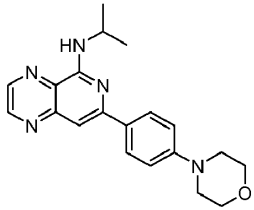
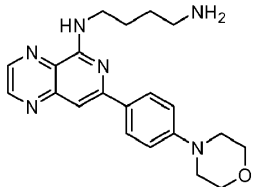
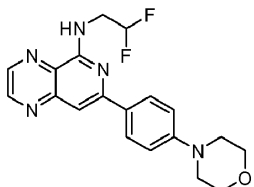
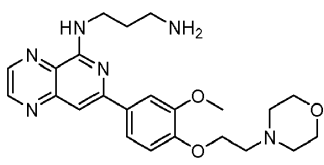
(B) N-(3-aminopropil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina.

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 145 (E) usando N-(3-aminopropil)-7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-amina preparada anteriormente. MS (m/z): 365 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos 181-199 se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 180 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
181		348
182		362
183		405
184		399
185		323
186		378

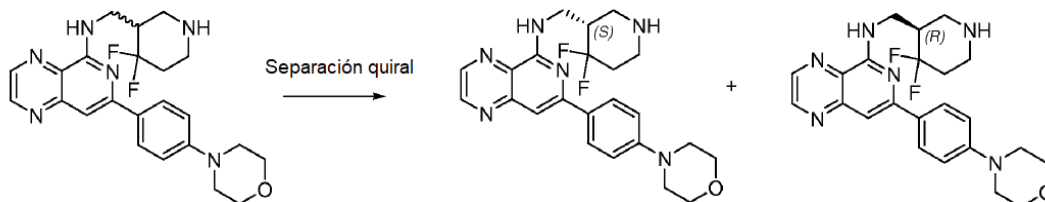
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
187		361
188		379
189		305
190		320
191		340
192		324

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
193		358
194		366
195		350
196		379
197		372
198		439

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
199		473
509		457

Compuesto 232 y 233

(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



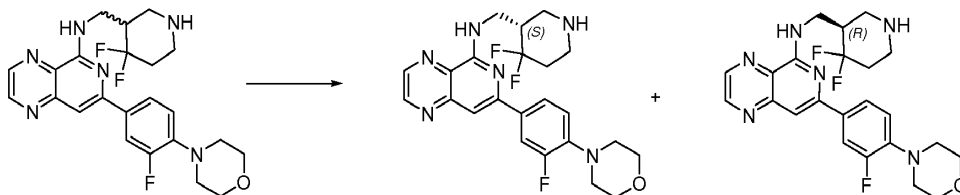
5

El compuesto racémico 200 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 232 y 233 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 20 x 250 mm; fase móvil: CH₃CN/MeOH/DEA=9/1/0,01; rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 232, R_f = 9.62 min) fue 99% ee, MS (m/z): 441 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 233, R_f = 13.60 min) era 95.5% ee, MS (m/z): 441 (M+H)⁺.

10

Compuesto 368 y 369

(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina

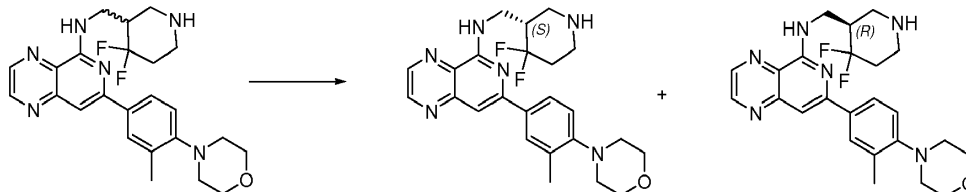


El compuesto racémico 294 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 368 y 369 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: CH₃CN/MeOH/DEA = 9/1/0.01; rata de flujo = 1.0 mL/min; detector: UV 220 nm). El primer eluyente (compuesto 368, R_f = 11.36 min) fue 100% ee, MS (m/z): 459 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 369, R_f = 14.72 min) fue 100% ee, MS (m/z): 459 (M+H)⁺.

15

Compuesto 370 y 371

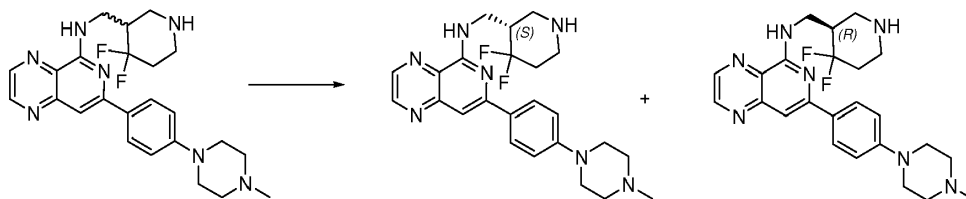
(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(3-metil-4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(3-metil-4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



- 5 El compuesto racémico 295 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos enantiómeros ópticamente puros 370 y 371 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALCEL OJH 0.46 x 15 cm; fase móvil: EtOH/DEA = 100/0.001; rata de flujo = 1.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 370, R_f = 6.20 min) era 100% ee, MS (m/z): 455 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 371, R_f = 6.32 min) fue 100% ee, MS (m/z): 455 (M+H)⁺.

10 Compuesto 372 y 373

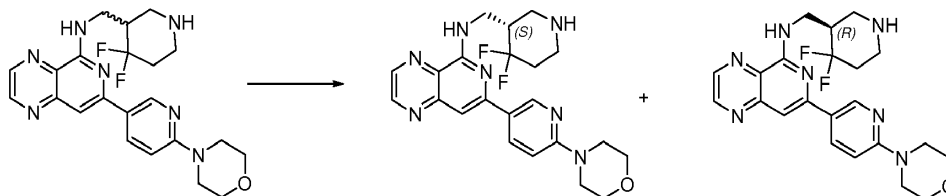
(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina



- 15 El compuesto racémico 293 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 372 y 373 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: MeOH/EtOH/ DEA = 50/50/0.1; rata de flujo = 1.0 ml/min; detector: UV 220 nm). El primer eluyente (compuesto 372, R_f = 10.89 min) fue 100% ee, MS (m/z): 454 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 373, R_f = 14.23 min) fue 100% ee, MS (m/z): 454 (M+H)⁺.

Compuesto 374 y 375

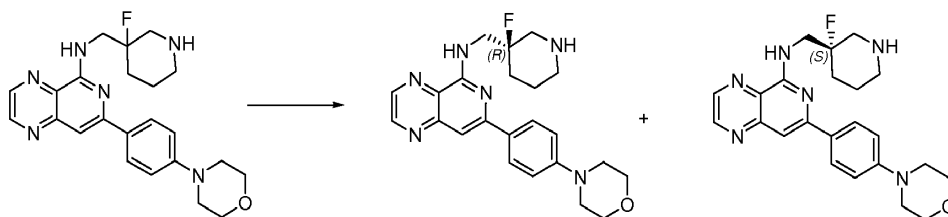
- 20 (S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



- 25 El compuesto racémico 292 se resolvió por HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 374 y 375 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALCEL OJH 0.46 x 15 cm; fase móvil: EtOH/DEA = 100/0.001; rata de flujo = 1 mL/min ; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 374, R_f = 8.60 min) era 100% ee, MS (m/z): 442 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 375, R_f = 12.10 min) fue 97.37% ee, MS (m/z): 442 (M+H)⁺.

Compuesto 376 y 377

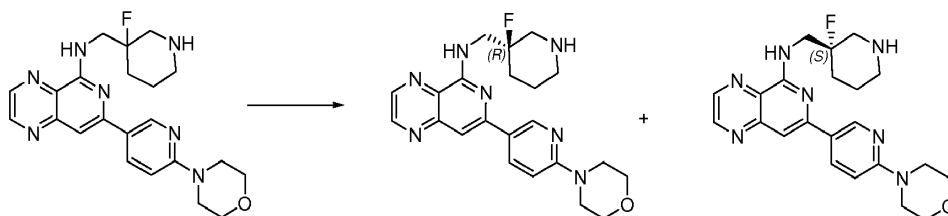
- 30 (S)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 251 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 376 y 377 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: CH₃CN/EtOH/DEA = 90/10/0.1; rata de flujo = 10.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 376, R_f = 7.45 min) fue 100% ee, MS (m/z): 423 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 377, R_f = 14.97 min) fue 96.07% ee, MS (m/z): 423 (M+H)⁺.

Compuesto 378 y 379

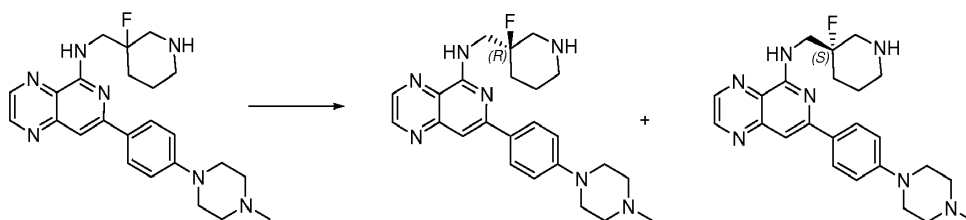
(S)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)-7-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)-7-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 252 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 378 y 379 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: CH₃CN/EtOH/DEA = 90/10/0.1; rata de flujo = 10.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 378, R_f = 9.17 min) fue 100% ee, MS (m/z): 424 (M+H)⁺. y el segundo eluyente (compuesto 379, R_f = 16.65 min) fue 92.59% ee, MS (m/z): 424 (M+H)⁺.

Compuesto 380 y 381

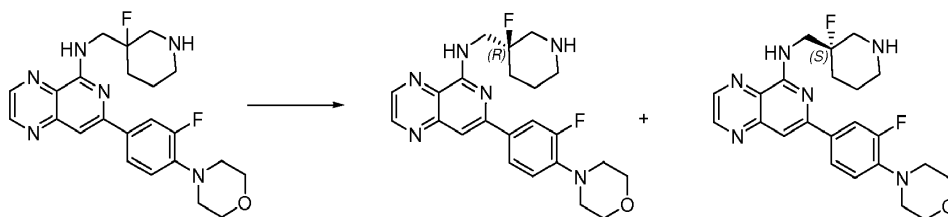
(S)-N-((3-fluoropiperidin-3-il) metil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b] pirazin-5-amina y (R)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 253 se resolvió por HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 380 y 381 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: CH₃CN/EtOH/DEA = 90/10/0.1; rata de flujo = 10.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 380, R_f = 10.46 min) fue 100% ee, MS (m/z): 436 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 381, R_f = 20.42 min) fue 94.93% ee, MS (m/z): 436 (M+H)⁺.

Compuesto 382 y 383

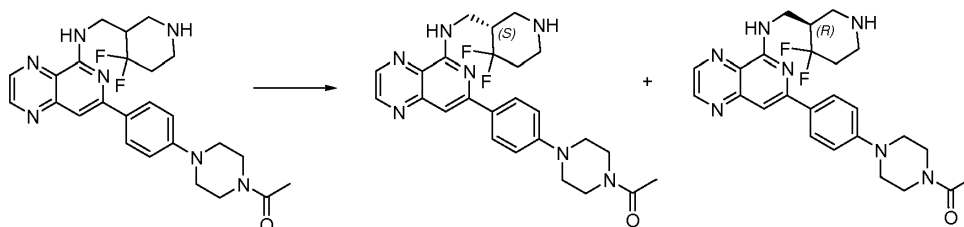
(S)-7-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)pirido[4,3-b] pirazin-5-amina y (R)-7-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-((3-fluoropiperidin-3-il)metil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 254 se resolvió por HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 382 y 383 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 15 cm; fase móvil: CH₃CN/EtOH/DEA = 90/10/0.1; rata de flujo = 10.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 382, R_f = 7.14 min) fue 98.75% ee, MS (m/z): 441 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 383, R_f = 14.97 min) fue 96.07% ee, MS (m/z): 441 (M+H)⁺.

Compuesto 384 y 385

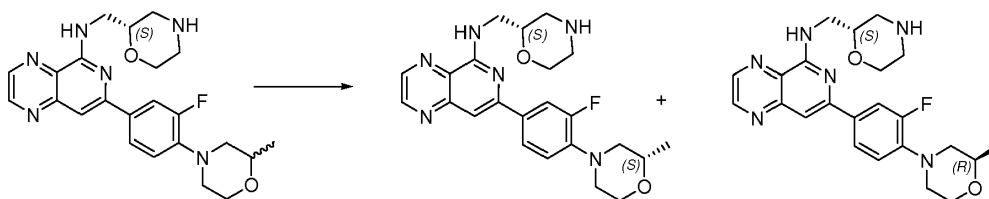
(S)-1-(4-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil) piperazin-1-ilo)etanona y (R)-1-(4-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido [4,3-b]pirazin-7-il)fenil)piperazin-1-il)etanona



El compuesto racémico 305 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 384 y 385 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.46 x 25 cm; fase móvil: CAN/DEA = 100/0.1; rata de flujo = 1.0 mL/min ; detector: UV 365 nm). El primer eluyente (compuesto 384, R_f = 10.09 min) fue 98% ee, MS (m/z): 482 (M+H)⁺. y el segundo eluyente (compuesto 385, R_f = 13.39 min) fue 98% ee, MS (m/z): 482 (M+H)⁺.

Compuesto 386 y 387

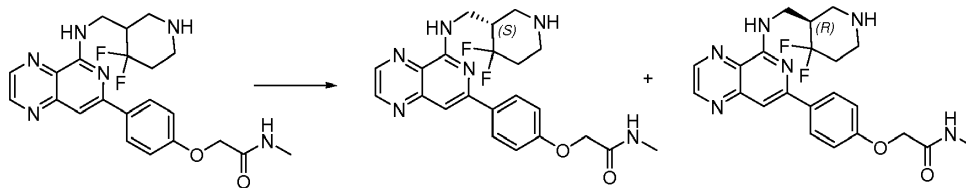
7-(3-fluoro-4-((S)-2-metilmorfolino)fenil)-N-((S)-morfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b] pirazin-5-amina y 7-(3-fluoro-4-((R)-2-metilmorfolino)fenil)-N-((S)-morfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 250 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los isómeros ópticamente puros Compuesto 386 y 387 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK AD-H 0.46 x 15 cm; fase móvil: EtOH/ACN/DEA = 95/5/0.1; flujo velocidad = 0.5 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 386, R_f = 13.40 min) fue 99.83% ee, MS (m/z): 439 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 387, R_f = 16.30 min) fue 98.9% ee, MS (m/z): 439 (M+H)⁺.

Compuesto 388 y 389

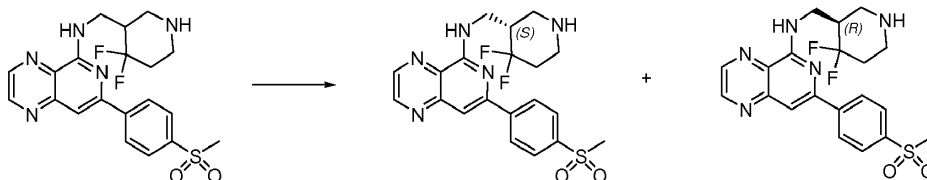
(S)-2-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)-N-metilacetamida y (R)-2-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b] pirazin-7-il)fenoxi)-N-metilacetamida



El compuesto racémico 306 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 388 y 389 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IAs 0.46 x 15 cm; fase móvil: ACN/DEA = 100/0.1; rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 388, R_f = 12.58 min) fue 100% ee, MS (m/z): 443 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 389, R_f = 23.88 min) fue 93.9% ee, MS (m/z): 443 (M+H)⁺.

Compuesto 390 y 391

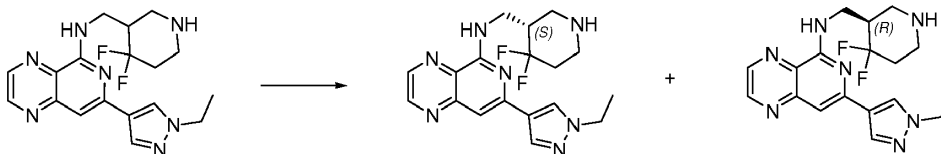
(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 310 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 390 y 391 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IAs 0.46 x 15 cm; fase móvil: ACN/DEA = 100/0.1; rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 390, R_f = 12.05 min) fue 98.17% ee, MS (m/z): 434 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 391, R_f = 13.11 min) fue 97.51% ee, MS (m/z): 434 (M+H)⁺.

Compuesto 392 y 393

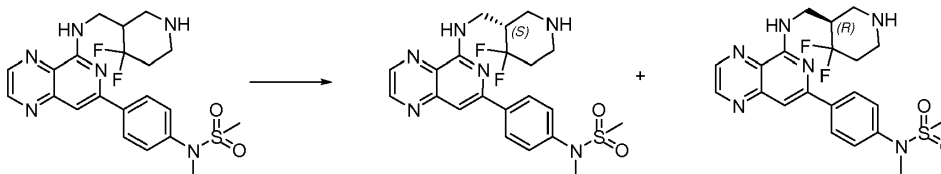
(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirido [4,3-b]pirazin-5-amina



El compuesto racémico 311 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 392 y 393 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IAs 0.46 x 15 cm; fase móvil: ACN/DEA = 100/0.1; rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 392, R_f = 7.64 min) fue 100% ee, MS (m/z): 374 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 393, R_f = 13.11 min) fue 97.47% ee, MS (m/z): 374 (M+H)⁺.

Compuesto 394 y 395

(S)-N-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)-N-metilmefanosulfonamida y (R)-N-(4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido [4,3-b]pirazin-7-il)fenil)-N-metilmefanosulfonamida

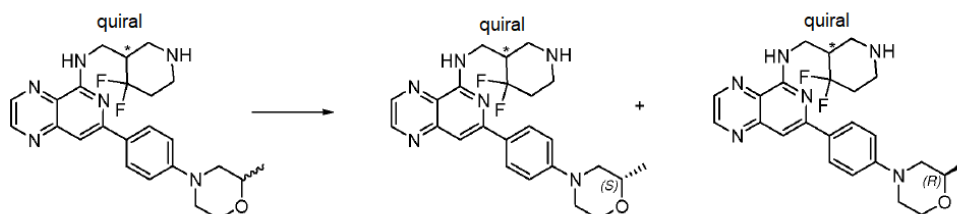


El compuesto racémico 313 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 394 y 395 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IAs 0.46 x 15 cm; fase móvil: ACN/DEA = 100/0.1;

rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 394, R_f = 8.03 min) fue 100% ee, MS (m/z): 463 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 395, R_f = 11.54 min) era 95.7% ee, MS (m/z): 463 (M+H)⁺.

Compuesto 396 y 397

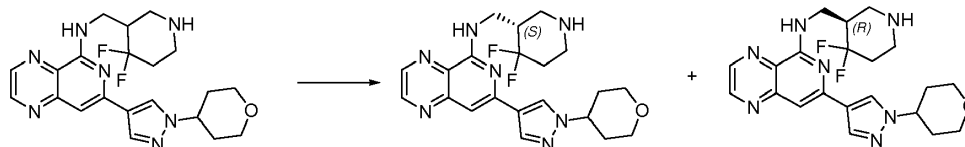
5 N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-((S)-2-metilmorfolino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(4-((S)-2-metilmorfolino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



10 El compuesto racémico 309 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los isómeros ópticamente puros Compuesto 396 y 397 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK AD-H 0.46 x 15 cm; fase móvil: MeOH/DEA = 100/0.1; rata de flujo = 1.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 396, R_f = 11.37 min) fue 99.44% ee, MS (m/z): 455 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 397, R_f = 14.69 min) fue 98.36% ee, MS (m/z): 455 (M+H)⁺.

Compuesto 398 y 399

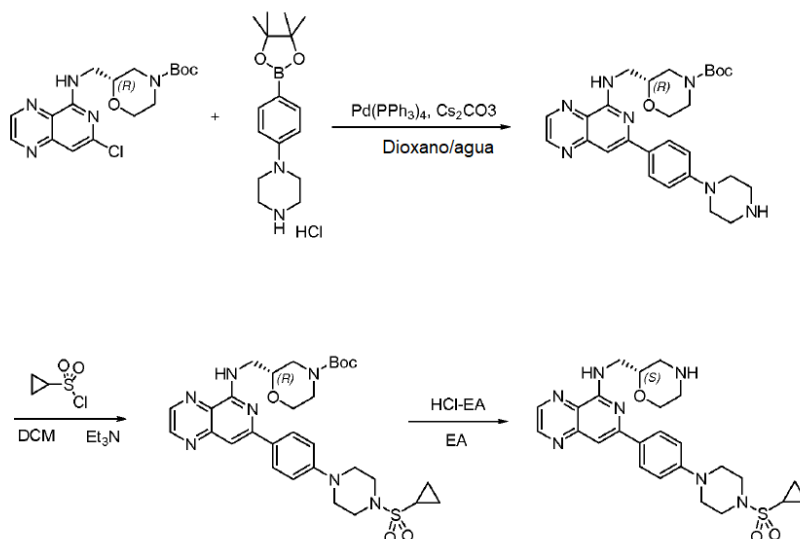
(S)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina y (R)-N-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metil)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



15 El compuesto racémico 314 se resolvió por HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuesto 398 y 399 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IAs 0.46 x 15 cm; fase móvil: CAN/EtOH/DEA = 100/10/0.1; rata de flujo = 10 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 398, R_f = 7.42 min) fue 100% ee, MS (m/z): 430 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 399, R_f = 10.74 min) fue 93.0% ee, MS (m/z): 430 (M+H)⁺.

Compuesto 400

(S)-7-(4-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-N-(morfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



(A) (S)-2-((7-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

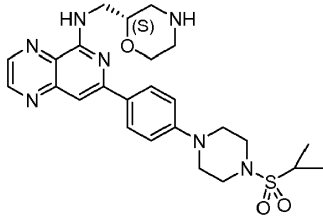
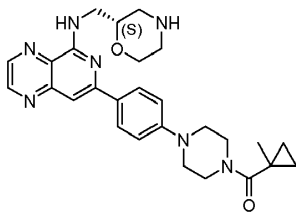
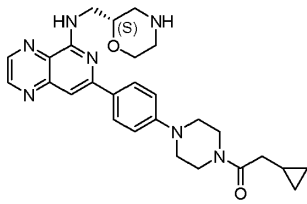
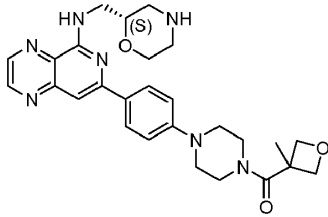
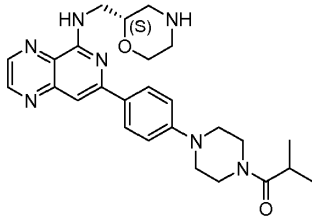
- 5 Una solución de (S)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (3.96 g, 10.43 mmol), 1-(hidrocloruro de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (4.4 g, 13.55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2.41 g, 2.09 mmol) y Cs₂CO₃ (10.19 g, 31.29 mmol) en 150 mL de dioxano y 3 mL de agua, en N₂, se agitó a 110°C durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y los residuos se purificaron por cromatografía con MeOH/H₂O (1:20~5:1) para dar 4,747 g del compuesto del título. MS (m/z) = 506 (M+H)⁺.

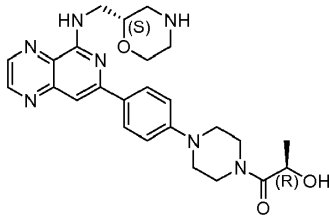
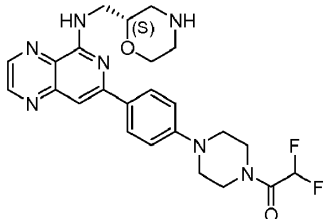
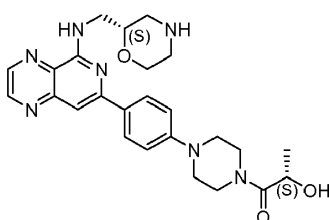
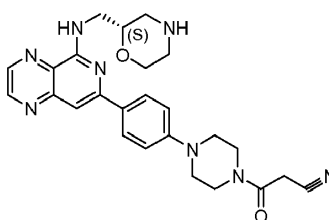
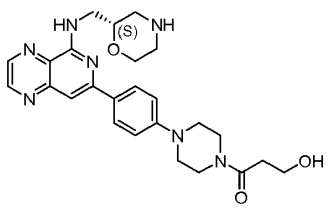
(B) (S)-2-((7-(4-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

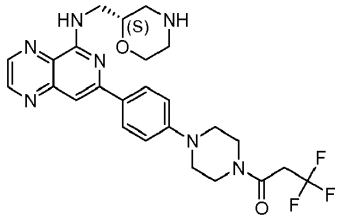
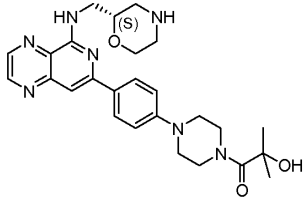
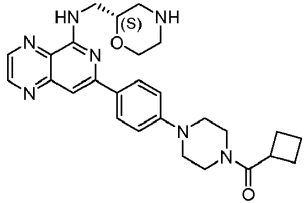
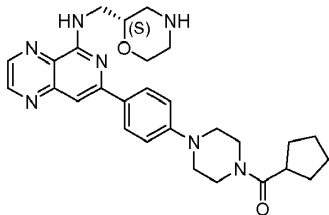
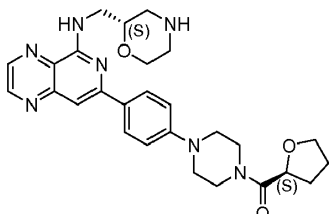
- 10 Una solución de (S)-2-((7-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.20 mmol), cloruro de ciclopropanosulfonyl (33 mg, 0.24 mmol) y Et₃N (41 mg, 0.40 mmol) en 5 mL de DCM a 0°C se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío, y los residuos se purificaron por cromatografía con PE/EA (1:2~1:10) para dar 52 mg del compuesto del título.

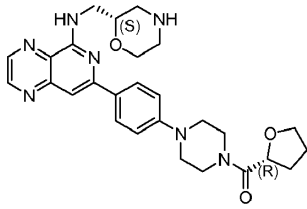
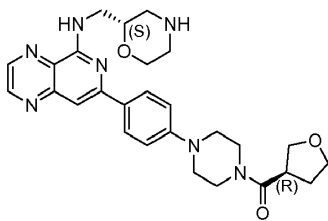
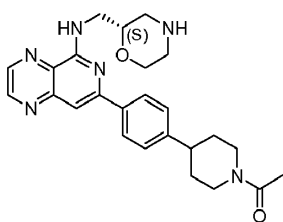
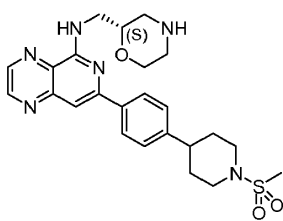
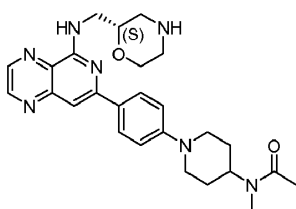
(C) (S)-7-(4-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-N-(morfolin-2-ilmetil)pirido [4,3-b]pirazin-5-amina

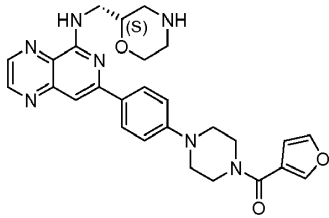
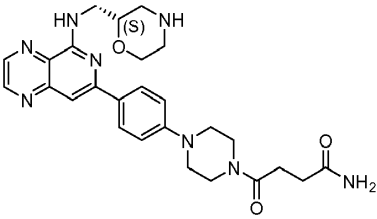
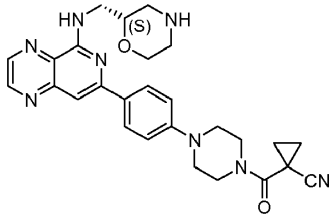
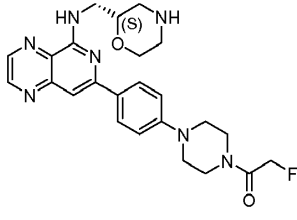
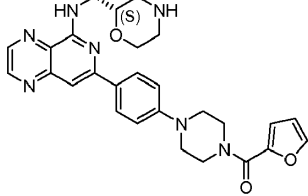
- 15 Una solución de (S)-2-((7-(4-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (52 mg, 0.09 mmol) y 2 ml de HCl-EA (5.0 N) en 5 ml de EA, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se añadió a 5 mL de MeOH y 0.5 mL de NH₃H₂O, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:6~5:1) para dar 18 mg del compuesto del título. MS (m/z) = 510 (M+H)⁺.
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 400 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

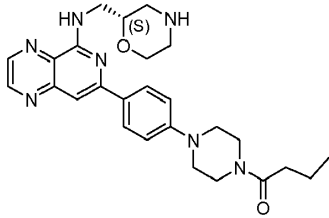
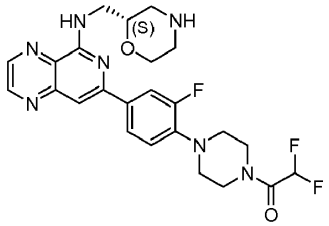
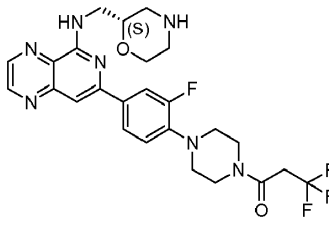
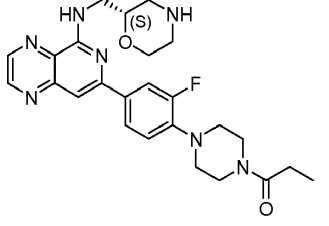
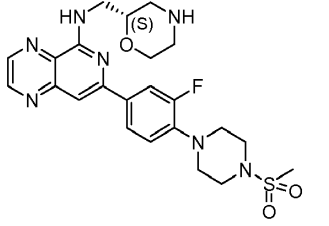
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
401		512
402		488
403		488
404		504
405		476

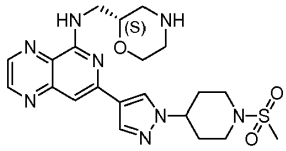
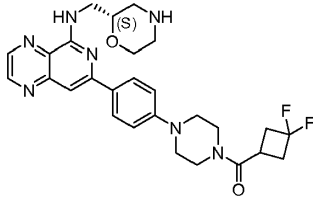
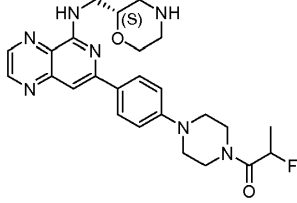
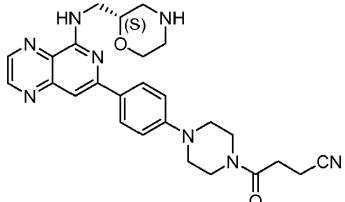
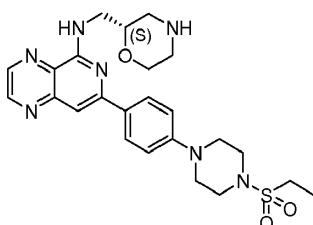
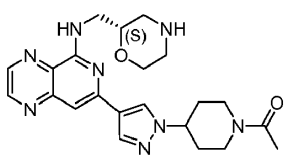
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
406		478
407		484
408		478
409		473
410		478

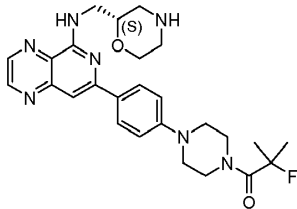
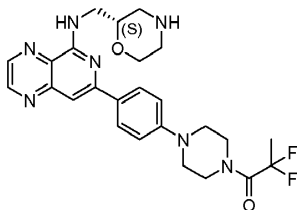
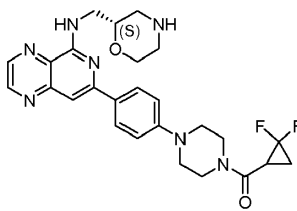
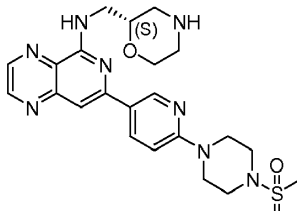
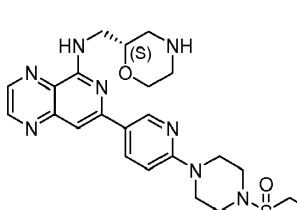
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
411		516
412		492
413		488
414		502
415		504

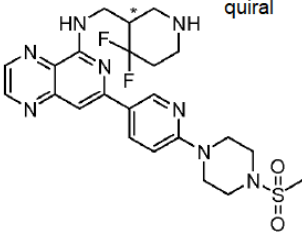
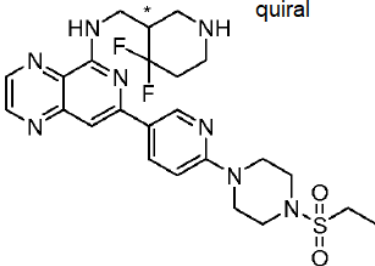
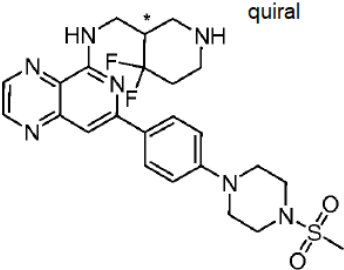
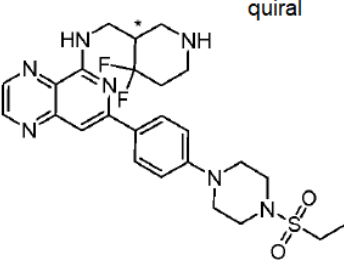
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
416		504
417		504
418		447
419		483
420		476

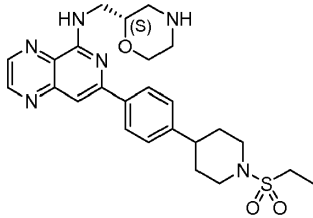
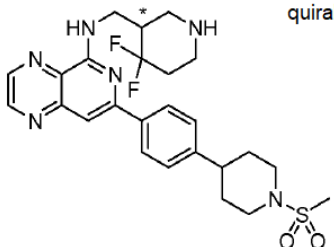
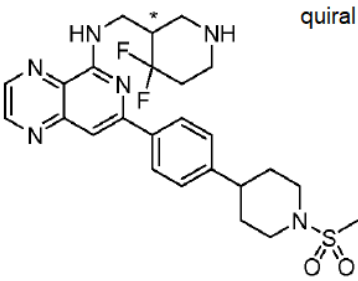
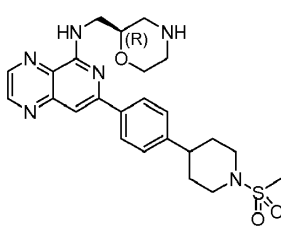
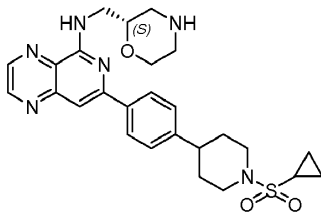
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
421		500
422		505
423		499
424		466
425		500

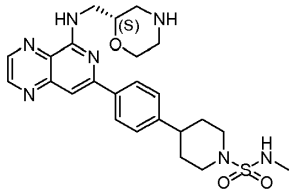
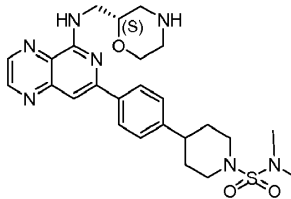
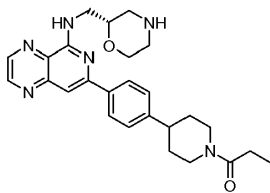
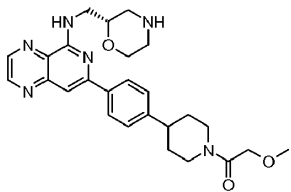
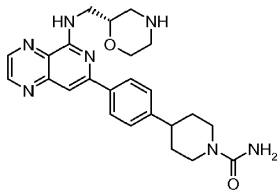
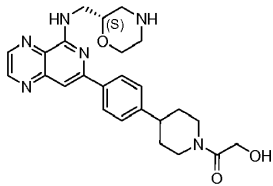
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
426		476
427		502
428		534
429		480
430		502

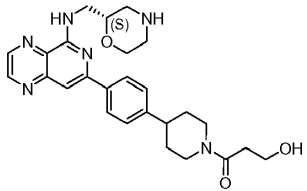
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
431		473
432		524
433		480
434		487
435		498
436		437

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
437		494
438		498
439		510
440		485
441		499

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
442	 quiral	519
443	 quiral	533
444	 quiral	518
445	 quiral	532

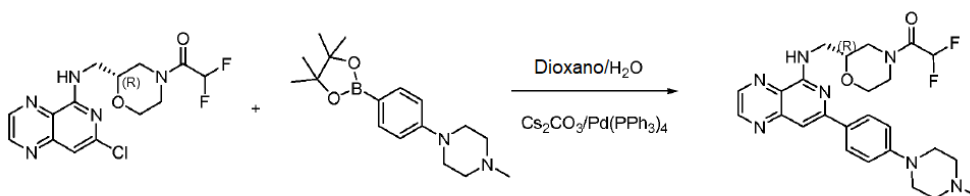
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
446		497
447		517
448		517
495		483
497		509

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
498		498
499		512
504		461
505		477
506		448
511		463

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
512		477

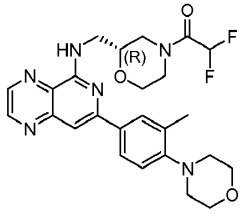
Compuesto 449

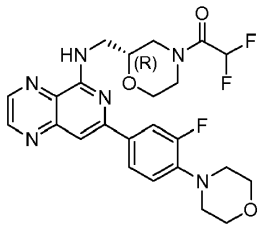
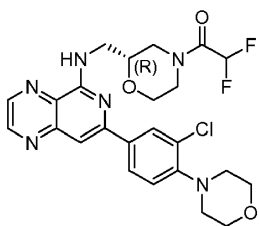
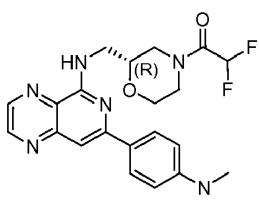
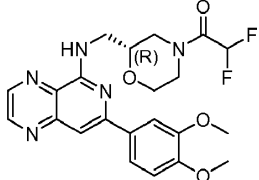
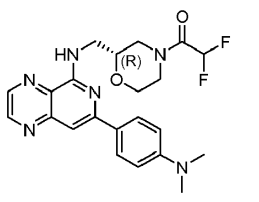
(R)-2,2-difluoro-1-(2-((7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)morfolino)etanona



(R)-2,2-difluoro-1-(2-((7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)morfolino)etanona

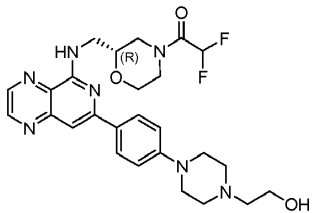
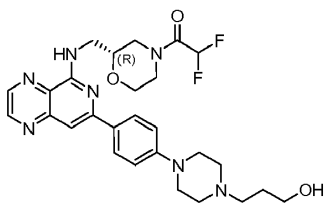
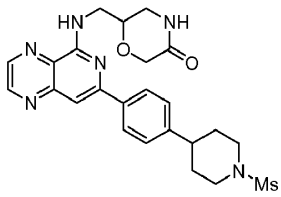
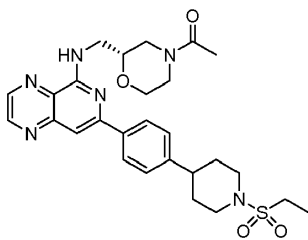
- 5 A una solución de (R)-1-(2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)-2,2-difluoroetanona (72 mg, 0.2 mmol) en dioxano/H₂O (5 mL/0.5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (98 mg, 0.3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46.2 mg, 0.04 mmol) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (72.5 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 24 horas bajo N₂. La reacción se filtró, se concentró y se purificó en una columna (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 498 (M+H)⁺
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 449 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
450		499

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
451		503
452		519 521
453		429
454		460
455		443

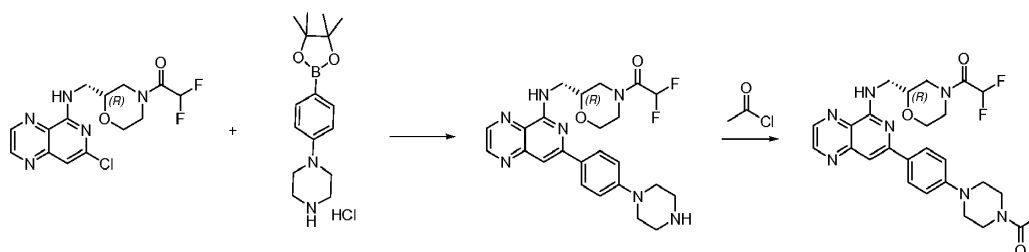
Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
456		461
457		447
458		483
459		483
460		497
461		487

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
462		484
463		497
464		511
471		471
488		512

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
489		528
490		542
501		497
514		539

Compuesto 466

(S)-1-(2-((7-(4-phenylpiperazin-1-il)etanona[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)-2,2-difluoroetanona



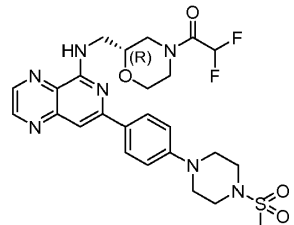
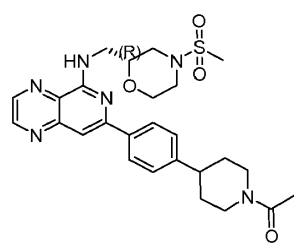
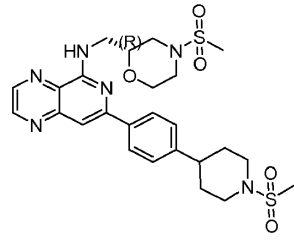
5 (A) (S)-2,2-difluoro-1-(2-((7-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)morfolino)etanona

Una solución de (S)-1-(2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolino)-2,2-difluoroetanona (70 mg, 0.19 mmol), hidrocloreuro de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (96 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0.04 mmol) y Cs₂CO₃ (191 mg, 0.59 mmol) en 8 mL de dioxano y 0.1 mL de agua, en N₂, se agitó a 110°C durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:10 ~ 8:1) para dar 100 mg del compuesto del título.

(B) (S)-1-(2-((7-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolino)-2,2-difluoroetanona

Una solución de (S)-2,2-difluoro-1-(2-((7-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[4,3-b] pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)etanona (50 mg, 0.10 mmol), cloruro de acetilo (12 mg, 0.16 mmol) y Et₃N (31 mg, 0.3 mmol) en 5 ml de DCM, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:10~10:1) para dar 24 mg del compuesto del título. MS (m/z) = 526 (M+H)⁺.

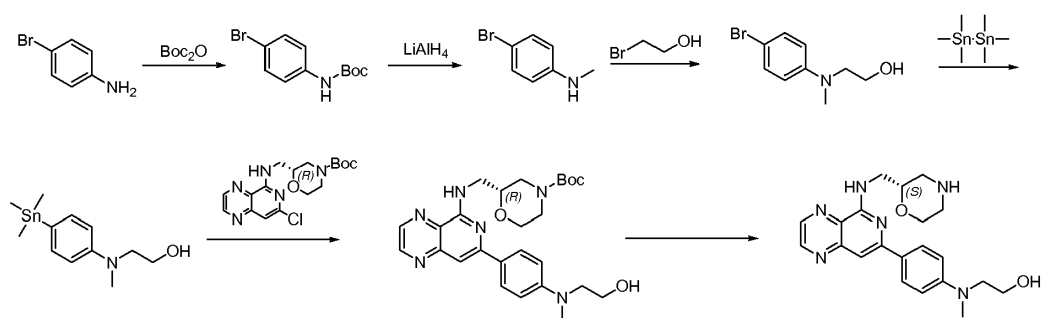
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 466 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
467		562
468		525
469		561

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
470	 A quinazoline core with a phenyl substituent at position 6 and a 2-(difluoroacetyl)-2-morpholinoethylamino substituent at position 4. The morpholine ring is labeled with (R) and has a wedge bond to the NH group.	525
491	 A quinazoline core with a 4-(N-(N-acetylethylenediamine)phenyl)phenyl substituent at position 6 and a 2-(methylsulfonyl)-2-morpholinoethylamino substituent at position 4. The morpholine ring is labeled with (R) and has a wedge bond to the NH group.	526
492	 A quinazoline core with a 4-(N-(N-(methylsulfonyl)ethylenediamine)phenyl)phenyl substituent at position 6 and a 2-(methylsulfonyl)-2-morpholinoethylamino substituent at position 4. Both morpholine rings are labeled with (R) and have wedge bonds to their respective NH groups.	562

Compuesto 472

(S)-2-(metil(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)amino)etanol



- 5 (A) 4-bromofenilcarbamato de tert-butilo

Se disolvió 4-bromoanilina (4.0 g, 23.25 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadieron DMAP (0.284 g), Et₃N (6.5 mL), BoC₂O (8.0 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo con CH₂Cl₂ y agua, luego la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (PE:EA = 10:1) para dar 5.5 g de un sólido blanco.

- 10 (B) 4-bromo-N-metilanilina

Se disolvió 4-bromofenilcarbamato de tert-butilo (5.5 g, 20.21 mmol) en THF, se añadió hidruro de litio y aluminio (2.301 g, 60.63 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. Luego se inactivó con EA, seguido de H₂O, se concentró y se añadió CH₂Cl₂ y NaOH 1M, se lavó con CH₂Cl₂, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, se purificó por cromatografía instantánea (PE:EA = 40:3) para dar 2.1 g de aceite amarillo.

5 (C) 2-((4-bromofenil)(metil)amino)etanol

Se disolvió 4-bromo-N-metilnilina (700 mg, 3.76 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron K₂CO₃ (1.56 g, 11.29 mmol) y 2-bromoetanol (1.41 g, 11.29 mmol). la mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante 2 días. Luego se extrajo con EA y salmuera, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (PE:EA = 10:1 a 3:1) para dar 164 mg de aceite marrón.

10 (D) 2-(metil(4-(trimetilestannil)fenil)amino)etanol

Se disolvió 2-((4-bromofenil)(metil)amino)etanol (164 mg, 0.713 mmol) en tolueno, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (164 mg, 0.143 mmol) y se añadió 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanato (377 mg, 1.07 mmol) y se hizo reaccionar a 100°C durante 3.5 horas. Luego se usó directamente en el siguiente paso.

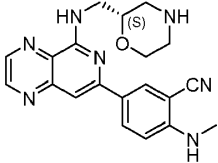
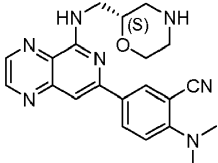
15 (E) (R)-2-((7-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)morfolin- 4-carboxilato de tert-butilo

2-(metil(4-(trimetilestannil)fenil)amino)etanol (223 mg, 0.713 mmol), (R)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (246 mg, 0.648 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (150 mg, 0.13 mmol) se mezcló en tolueno, se hizo reaccionar a 100°C durante la noche. Luego se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía instantánea (PE:EA = 2:1 a 1:1) para dar el producto crudo como un aceite pardo rojizo. Y fue utilizado sin más purificación.

(F) (S)-2-(metil(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)amino) etanol

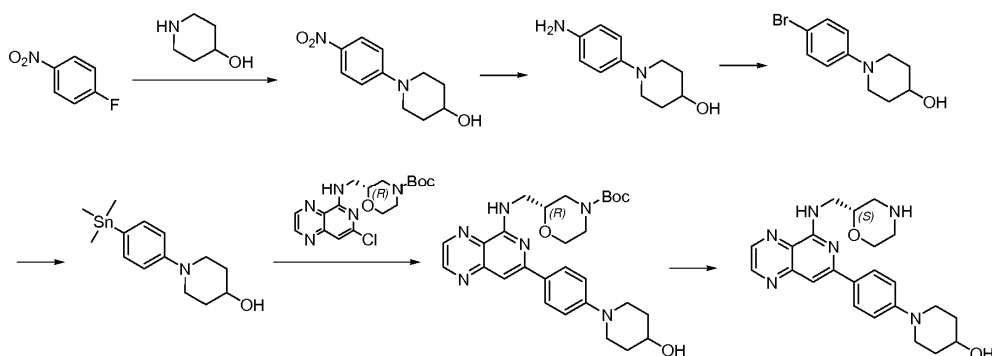
(R)-tert-butil 2-((7-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin- 4-carboxilato en EA (20 mL), se añadió HCl 5 M en EA (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró, se trató con NH₃H₂O, se concentró, se purificó por TLC preparativa para dar 10 mg de un sólido pardo rojizo. MS (m/z): 395 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 472 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
473		376
474		390

30 Compuesto 475

(S)-1-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)piperidin-4-ol



(A) 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-ol

Se mezcló 1-fluoro-4-nitrobenceno (3.0 g 21.26 mmol), piperidin-4-ol (2.26 g, 22.32 mmol), K_2CO_3 (4.4 g, 31.89 mmol) en 20 mL de DMF, se hizo reaccionar a 80°C por 2.5 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con EA y salmuera, se lavó con salmuera y luego con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

(B) 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol

1-(4-nitrofenil)piperidin-4-ol (4.725 g, 21.26 mmol), Fe (11.87 g, 212.6 mmol), NH_4Cl (11.41 g, 212.6 mmol), EtOH (100 mL) y agua (50 mL) se mezclaron. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Luego se añadió Fe (5.9 g, 106.3 mmol) y se hizo reaccionar a 100°C durante 7 horas. Se filtró y el líquido se concentró, se purificó por cromatografía instantánea para dar 1.8 g de un sólido amarillo.

(C) 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol

Se mezcló 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol (600 mg, 3.12 mmol), HBr (14 mL, 48%) y se enfrió a 0°C, la solución de $NaNO_2$ (215 mg, 3.12 mmol) en 2.3 mL de agua. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, se añadió la solución de CuBr (246 mg, 1.72 mmol) en HBr (4.4 mL, 4.8%) y se hizo reaccionar a 100°C durante 3 horas. Se añadió una solución de NaOH 2M, se extrajo con EA, se lavó con NaOH 2M, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía instantánea. (PE:EA = 3:1) para dar 520 mg de un sólido marrón pálido.

(D) 1-(4-(trimetilestannil)fenil)piperidin-4-ol

1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (300 mg, 1.17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (270 mg, 0.23 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (499 mg, 1.52 mmol) en tolueno (20 mL), se hizo reaccionar a 100°C durante 5 horas. La mezcla se usó directamente en el siguiente paso.

(E) (R)-2-((7-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4- carboxilato de tert-butilo

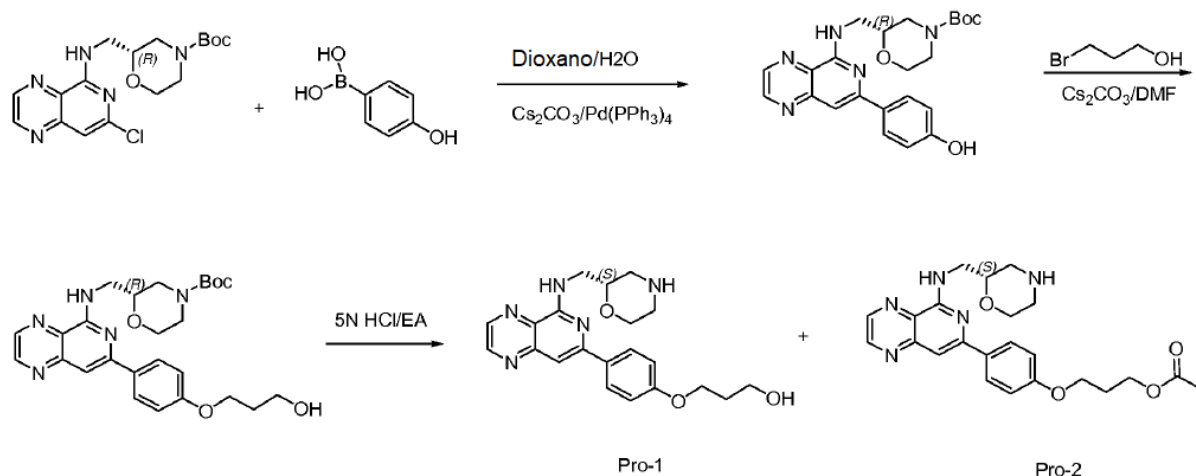
1-(4-(trimetilestannil)fenil)piperidin-4-ol (398 mg, 1.17 mmol), (R)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (297 mg, 0.78 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (180 mg, 0.15 mmol) se mezclaron en 5 mL de tolueno. La mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante la noche. Filtrado y concentrado, purificado por cromatografía instantánea (PE:EA = 1:2) para dar 112 mg de un sólido rojizo.

(F) (S)-1-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)piperidin-4-ol

(R)-2-((7-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (112 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 20 mL de EA, luego se añadieron 15 mL de HCl 5M en EA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se trató con amoníaco, se purificó por TLC preparativa para dar 40 mg de sólido rojizo. MS: (m/z): 421 (M+H)⁺

Compuesto 476 y 477

(S)-3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)propan-1-ol y acetato de (S) -3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)propilo



(A) (R)-2-((7-(4-hidroxifenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (R)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 1 mmol) en dioxano/H₂O (20 mL/2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (652 mg, 2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.2 mmol) y ácido 4-hidroxifenil borónico (207 mg, 1.5 mmol). La mezcla se selló en un tubo y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1.5 horas bajo N₂. Se consumió el (R)-2-((7-cloropirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo y la reacción se filtró, concentró y purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 438 (M+H)⁺

(B) (R)-2-((7-(4-(3-hidroxiopropoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

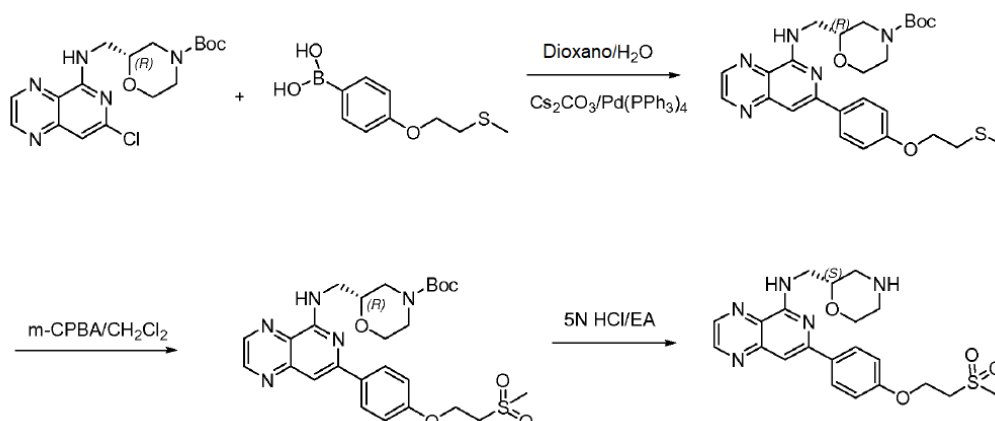
A una solución de (R)-2-((7-(4-hidroxifenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino) metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (115 mg, 0.26 mmol) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (128 mg, 0.39 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (55 mg, 0.39 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 0.5 horas. TLC y LC-MS mostraron que la reacción se había completado y la reacción se vertió en agua, se extrajo con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró, se purificó por TLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 30:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 496 (M+H)⁺

(C) (S)-3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)propan-1-ol y acetato de (S)-3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)propilo

(R)-2-((7-(4-(3-hidroxipropoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (98 mg, 0.20 mmol) se disolvió en una solución de HCl/EA (5 N, 5 mL) y se agitó durante 4 horas a 20°C. La reacción se concentró y se lavó con NaHCO₃ saturada, agua y salmuera, se concentró y purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1) para dar dos sólidos amarillos. Pro-1 es (S)-3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi)propan-1-ol, MS (m/z): 396 (M+H)⁺. Pro-2 es (S)-3-(4-(5-(morfolin-2-ilmetilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenoxi) acetato de propilo, EM (m/z): 438 (M+H)⁺.

Compuesto 478

(S)-7-(4-(2-(metilsulfonil)etoksi)fenil)-N-(morfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



(A) (R)-2-((7-(4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

- 5 A una solución de (R)-2-((7-(4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (114 mg, 0.3 mmol) en dioxano/H₂O (5 mL/1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (195 mg, 0.6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol) y ácido 4-(2-(metiltio) etoxi)fenilborónico (127 mg, 0.6 mmol). La mezcla se selló en un tubo y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1.5 horas bajo N₂. Se consumió el (R)-2-((7-(4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo y la reacción se filtró, se concentró y se purificó por TLC (EA:PE = 1:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 512 (M+H)⁺

(B) (R)-2-((7-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo

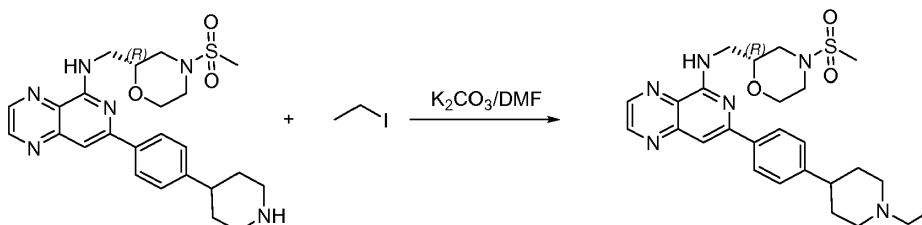
- 10 A una solución de (R)-2-((7-(4-(2-(metiltio)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió m-CPBA (125 mg, 0.73 mmol) a 0°C. Después de esto, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. TLC y LC-M mostraron que la reacción se había completado y la reacción se lavó con solución saturada de Na₂S₂O₃, agua y salmuera, se concentró y se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 544 (M+H)⁺

- 15 (C) (S)-7-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-N-(morfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina

Se disolvió (R)-2-((7-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (76 mg, 0.14 mmol) en una solución de HCl/EA (5 N, 5 mL) y se agitó durante 4 horas a 20°C. La reacción se concentró y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se concentró y se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 444 (M+H)⁺

- 20 Compuesto 479

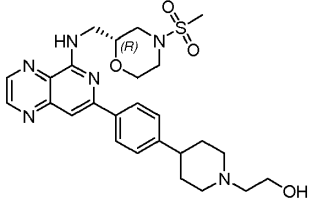
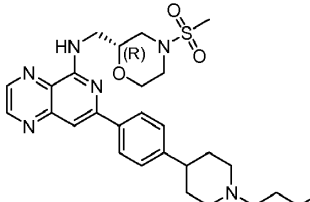
(R)-7-(4-(1-etilpiperidin-4-il) fenil)-N-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina



(R)-7-(4-(1-etilpiperidin-4-il)fenil)-N-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina

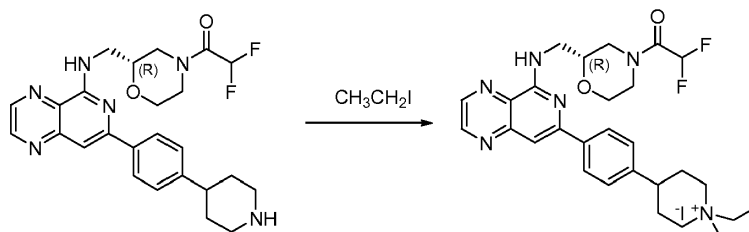
- 25 A una solución de (R)-N-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metil)-7-(4-(piperidin-4-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina (39.5 mg, 0.082 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron K₂CO₃ (22.6 mg, 0.164 mmol) y yodoetano (25.5 mg, 0.164 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100°C durante 18 horas. Después de esto, la reacción se disolvió en 50 mL de EA, se lavó con H₂O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, se purificó por TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) para dar un sólido amarillo. MS (m/z): 511 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 479 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS(M+H) ⁺
493		527
494		541

Compuesto 480

- 5 yoduro de (R)-4-(4-(5-((4-(2,2-difluoroacetil)morfolin-2-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il) fenil)-1,1-dietilpiperidinio

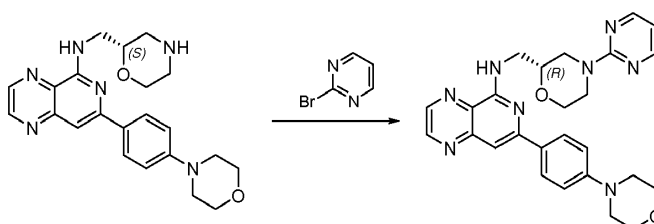


yoduro de (R)-4-(4-(5-((4-(2,2-difluoroacetil)morfolin-2-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il) fenil)-1,1-dietilpiperidinio

- 10 Una solución de (R)-2,2-difluoro-1-(2-((7-(4-(piperidin-4-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)morfolino)etanona (85 mg, 0.175 mmol), yodoetano (82 mg, 0.52 mmol) y carbonato de potasio (97 mg, 0.70 mmol) en DMF (15 mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto como un sólido amarillo. MS (m/z): 539 (M+H - I)⁺.

Compuesto 481

(R)-7-(4-morfolinofenil)-N-((4-(pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina

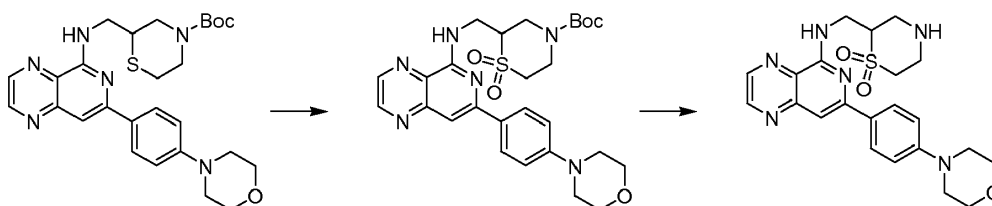


(R)-7-(4-morfolinofenil)-N-((4-(pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metil)pirido[4,3-b]pirazina-5-amina

Una solución de (S)-N-(morfolin-2-ilmetil)-7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b] pirazin-5-amina (100 mg, 0.246 mmol), 2-bromopirimidina (59 mg, 0.37 mmol) y carbonato de cesio (193 mg, 0.592 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante la noche. A continuación, la mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna, eluyendo con DCM/MeOH para dar el producto como un sólido amarillo claro. MS (m/z): 485 (M+H)⁺

Compuesto 482

7-(4-morfolinofenil)-N-(1,1-dioxo-tiomorfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina



(A) 2-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) tiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo (178 mg, 0.34 mmol) se añadió en CH₂Cl₂ (5 ml) ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 251 mg, 1.02 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa de Na₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 52 mg del compuesto del título. MS (m/z): 555 (M+H)⁺

(B) 7-(4-morfolinofenil)-N-(1,1-dioxo-tiomorfolin-2-ilmetil)pirido[4,3-b]pirazin-5-amina

El 2-((7-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxilato de tert-butilo (52 mg, 0.094 mmol) fue disuelto en la solución de HCl en acetato de etilo (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la TLC indicó que se había eliminado el grupo Boc. Los materiales volátiles se eliminaron, el residuo se neutralizó con hidróxido de amonio (25%, 1 mL) y se purificó mediante columna C₁₈ para proporcionar 33 mg de sólido amarillo. MS (m/z): 455 (M+H)⁺

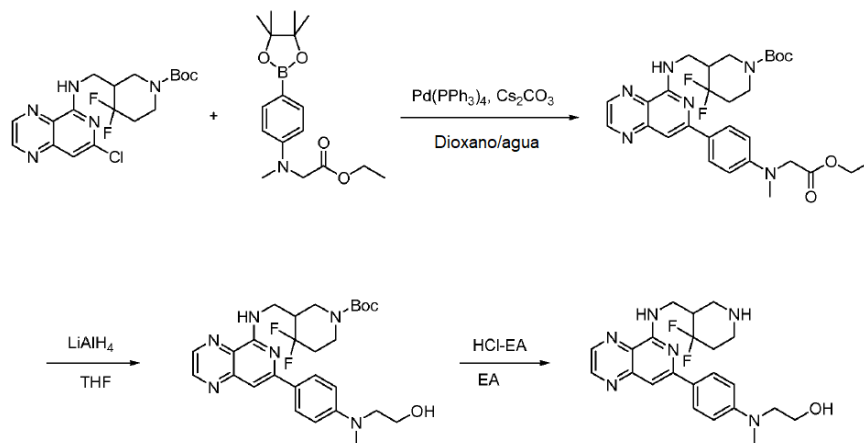
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 482 usando los intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
483		473

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
484		468

Compuesto 485

2-((4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil)(metil) amino)etanol



- 5 (A) 3-((7-(4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4, 4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 3-((7-(4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (173 mg, 0.42 mmol), 2-(metil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)acetato de etilo (200 mg, 0.63 mmol), Pd(PPh₃)₄ y Cs₂CO₃ en 4 mL de dioxano y 0.5 mL de agua se agitó a 160°C durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:8~5:1) para dar 373 mg del compuesto del título.

- 10 (B) 4,4-difluoro-3-((7-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 3-((7-(4-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.21 mmol) y LiAlH₄ (10 mg, 0.25 mmol) en 5 mL de THF a 0°C, bajo N₂, se agitó a 0°C durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:8~5:1) para dar 25 mg del compuesto del título.

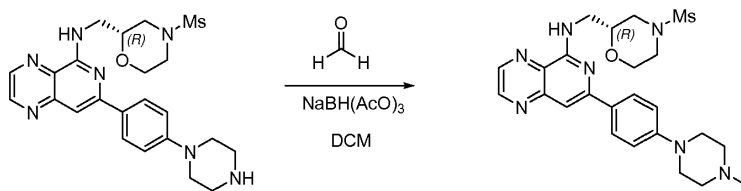
- 15

(C) 2-((4-(5-((4,4-difluoropiperidin-3-il)metilamino)pirido[4,3-b]pirazin-7-il)fenil) (metil)amino)etanol

- 20 Una solución de 4,4-difluoro-3-((7-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (25 mg, 0.05 mmol) y 2 mL de HCl-EA (5.0 N) en 4 mL de EA se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se añadió a 5 mL de MeOH y 0.5 mL de NH₃·H₂O. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía con MeOH/H₂O (1:8~5:1) para dar 14 mg del compuesto del título. MS (m/z) = 429 (M+H)⁺.

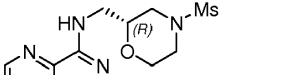
Compuesto 486

(S)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirido [4,3-b]pirazina-5-amina



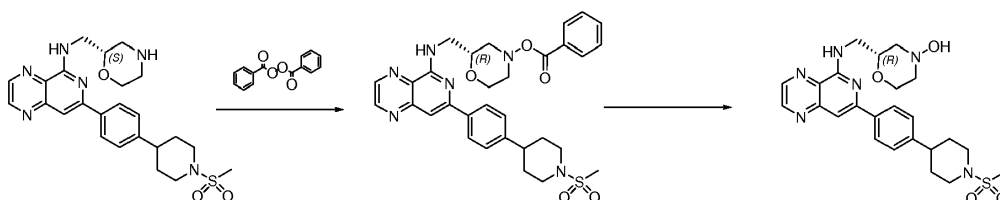
5 MeOH/H₂O (1:10~10:1) para dar 46 mg del compuesto del título. MS (m/z) = 498 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 486 usando los compuestos intermedios y reactivos correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺
487		512

10 Compuesto 496

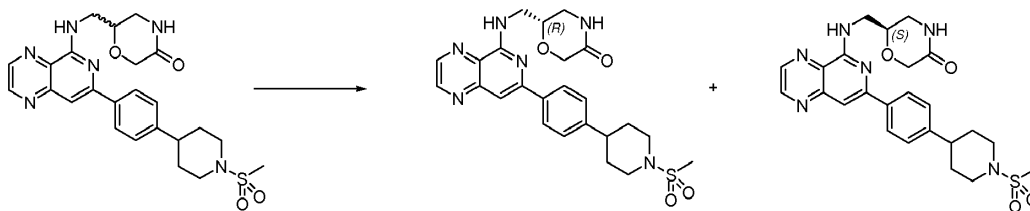
(R)-2-((7-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-4-ol



15 ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, se filtró, la torta del filtro se lavó con agua y PE, se secó para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se disolvió en metanol y THF, se enfrió a -5°C, se añadió LiOH (15 mL) gota a gota, la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron 100 mL de agua a la solución de reacción, se extrajo con DCM (50 mL x 4), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1–50:1), se lavó con 5 mL de EA y 1 mL de metanol para proporcionar el compuesto del
20 título como un sólido amarillo (145 mg). MS (m/z) = 499 (M+H)⁺.

Compuesto 507 y 508

(S)-6-((7-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)pirido[4,3-b]pirazin-5-ilamino)metil) morfolin-3-ona y (R)-6-((7-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)pirido[4,3-b] pirazin-5-ilamino)metil)morfolin-3-ona



El compuesto racémico 501 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros Compuestos 507 y 508 (condiciones de HPLC: columna: CHIRALPAK IA 0.20 x 25 cm; fase móvil: CH₃CN/EtOH = 90/10; velocidad de flujo = 10.0 mL/min; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 507, R_f = 9.759 min) fue 100% ee, MS (m/z): 497 (M+H)⁺ y el segundo eluyente (compuesto 508, R_f = 10.916 min) fue 100% ee, MS (m/z): 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

Ensayo enzimático

El ensayo de Syk quinasa se realiza in vitro usando el péptido Kit-Tyr 2 (Invitrogen, Cat. No. PV3191) y en una placa de ensayo de 384 pozos. Todas las reacciones (40 µL) se inician añadiendo 0.8 µL del compuesto de prueba en solución de DMSO al 100%, 10 µL de mezcla de sustrato de Quinasa/Péptido o solución de Fosfo-Péptido (Invitrogen, Cat.No. PV3192, diluido con regulador de quinasa 1.33x), 5 µL de solución de ATP (100 µM) o regulador de quinasa 1.33 x (Invitrogen, Cat. No. PV3189, 5x diluido con agua destilada), 4.2 µL de agua destilada. La placa de ensayo de 384 pozos (Corning, Cat.No. 3575) se mezcla y se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregan 10 µL de la Solución de Desarrollo (preparada diluyendo el Reactivo de Desarrollo A (Cat.No.PV3297) a 1/32 con Regulador de Desarrollo (Cat.No.PV3127)) en cada pozo, se mezclan y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora más. Las reacciones se detienen luego añadiendo 10 µL del Stop Reagent (Invitrogen, Cat. No. PV3094), y la placa se lee con Wallac 1420 VICTOR³ Multilabel Counter (PerkinElmer™) a 445 nm y 520 nm de fluorescencia. Todos los compuestos se prueban a 8 concentraciones (1 µM hasta 0.0003 µM) usando un esquema de dilución en serie 1:3.

A continuación se encuentran los valores de IC₅₀ de algunos compuestos.

IC₅₀: actividad enzimática

Los valores IC₅₀ de los compuestos 1, 3, 9, 10, 12, 19, 21, 22, 26, 30, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 63, 64, 67, 70, 71, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 90, 93, 94, 96, 99, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 110, 111, 112, 114, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 127, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 156, 157, 158, 173, 179, 185, 186, 200, 205, 208, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 225, 226, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 251, 253, 254, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 332, 333, 340, 346, 347, 362, 368, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 392, 394, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 455, 456, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 476, 479, 480, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 493, 494, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 510, 511, 512 están en el rango de 0.001 a menos de 0.1 µM.

Los valores IC₅₀ de los compuestos 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 37, 39, 43, 45, 49, 57, 65, 66, 68, 69, 72, 75, 76, 84, 88, 89, 91, 92, 95, 97, 98, 100, 101, 106, 108, 115, 124, 135, 138, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 172, 174, 175, 176, 177, 180, 188, 191, 194, 195, 196, 198, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 220, 222, 223, 224, 227, 234, 242, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 268, 271, 277, 283, 284, 288, 299, 303, 304, 325, 326, 327, 328, 337, 339, 341, 342, 343, 344, 348, 349, 350, 353, 354, 355, 356, 356, 357, 358, 360, 361, 363, 364, 369, 373, 375, 378, 379, 391, 393, 395, 452, 453, 454, 457, 461, 471, 472, 477, 478, 482, 483, 484, 491, 492, 495, 496, 509 son de 0.1 µM a menos de 1 µM.

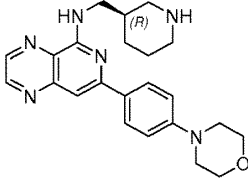
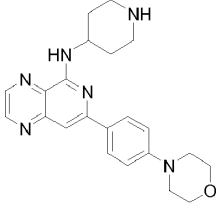
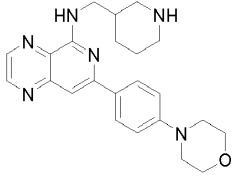
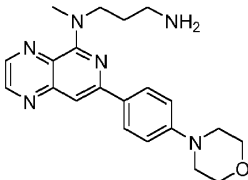
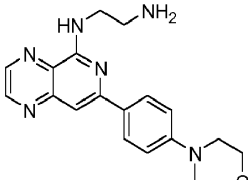
Ejemplo 3

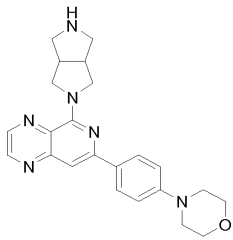
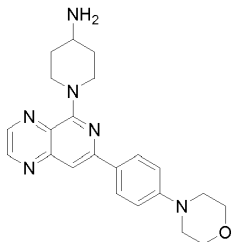
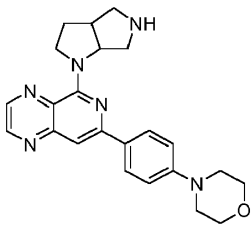
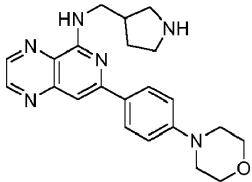
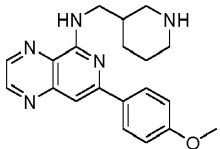
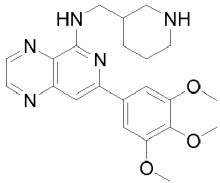
Ensayos celulares

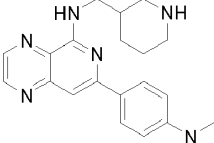
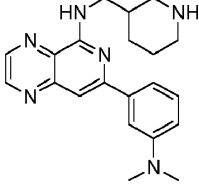
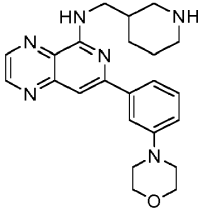
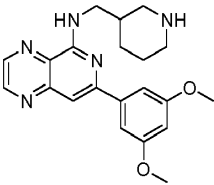
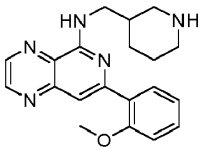
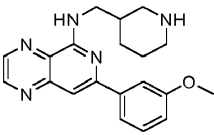
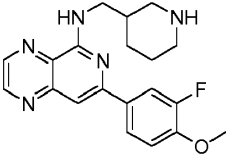
- Para la determinación de la secreción de Beta-hexosaminidasa inducida por IgE, las células RBL-2H3 (SIBS) se siembran en placas de 96 pozos a 4×10^4 células por pozo y se incuban en medio MEM con 15% de FBS y glutamina (2 nM) durante 4 horas y sensibilizado con 0.5 ug/ml de SPE-7 durante la noche. Las células se lavan 3 veces con regulador de Tyrode y se incuban en presencia o ausencia de diversas concentraciones del compuesto de prueba durante 20 min a 37°C, 5% de CO₂. Las células se estimulan añadiendo 10 uL de solución de DNP-BSA (150 ng/mL) a cada pozo e incubando durante 45 minutos a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, se toman 45 µL del sobrenadante y se incuban con 100 µL de 4-Nitrofenil N-acetil-β-D-glucosaminida 1 mM (Sigma, Cat. N° N9376), que se diluye en regulador de citrato 0.05 M (pH 4.5), durante 1.5 horas a 37°C. Las reacciones se inactivan mediante la adición de 185 µL de regulador de carbonato de sodio 0.05 M (pH 10.0). Las placas se leen a 405 nm en Multiskan (MK 3).
- 5 Los valores IC₅₀ de los compuestos 1, 3, 12, 19, 21, 22, 30, 32, 35, 44, 70, 77, 82, 93, 96, 99, 102, 104, 105, 107, 109, 110, 111, 114, 115, 116, 117, 123, 129, 130, 134, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 155, 156, 157, 159, 163, 165, 173, 177, 188, 196, 200, 205, 208, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 239, 240, 247, 250, 251, 254, 255, 264, 265, 266, 267, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 324, 332, 333, 340, 346, 347, 362, 368, 370, 371, 374, 376, 377, 380, 382, 383, 384, 385, 387, 388, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 405, 407, 411, 413, 414, 415, 416, 418, 419, 421, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 432, 433, 435, 437, 438, 439, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 455, 456, 460, 465, 466, 467, 469, 470, 473, 474, 476, 477, 479, 485, 486, 488, 489, 490, 497, 498, 499, 501, 504, 505, 511 están en el rango de 0.001 a menos de 0.1 uM.
- 10 Los valores IC₅₀ de los compuestos 4, 9, 10, 13, 15, 17, 18, 23, 24, 25, 26, 28, 33, 37, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 52, 54, 55, 60, 63, 67, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 106, 108, 112, 119, 120, 121, 122, 124, 127, 128, 135, 138, 144, 147, 148, 149, 150, 151, 158, 160, 161, 162, 164, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 194, 197, 199, 220, 222, 223, 225, 228, 234, 238, 241, 253, 259, 260, 261, 270, 280, 281, 293, 303, 322, 372, 373, 381, 386, 401, 403, 404, 406, 408, 409, 410, 412, 417, 420, 434, 440, 441, 458, 462, 463, 464, 468, 475, 487, 493, 494, 500, 502, 503, 506, 510, 512
- 15 están de 0.1 uM a menos de 1 uM.
- 20 Para la determinación de la fosforilación de LAT inducida por IgE, se aislaron mastocitos de médula ósea (BMMC) del fémur de ratones hembra BALB/C (6-8 semanas) y se cultivaron en medio RPMI 1640 con 10% de FBS, L-glutamina (2 nM) e IL-3 (10 ng/ml) durante 4 a 6 semanas. Los BMMC se privaron de alimento en RPMI 1640 con 10% de FBS, L-glutamina (2 nM) y sin IL-3 durante la noche. Las células se sensibilizaron con 1 µg/mL de SPE-7 (1×10^7 células/ml) durante 4 horas. Las células se lavaron 3 veces con regulador de Tyrode y se sembraron en placas de 96 pozos (3×10^5 /pozo). A continuación, las células se incubaron en presencia o ausencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba durante 20 min a 37°C, 5% de CO₂. Las células se estimulan añadiendo 10 uL de solución de DNP-BSA (100 ng/mL) a cada pozo e incubando durante 5 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Las placas se centrifugan y se retiran del medio. Luego se añaden 80 µl de regulador de lisis de 1x célula a cada pozo en las placas, que se congelan a -80°C, durante la noche. Se añaden 100 µl de anticuerpo policlonal anti-LAT 1ug/ml (Abeam, diluido en PBS) a cada pozo de nuevas placas de 96 pozos y se incuban a TA durante la noche. Después de lavar con 200 µl/pozo de solución de lavado, las placas se bloquean añadiendo 200 µl de PBS que contiene 1.0% de BSA a cada pozo e incubando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 50 µl de lisado celular diluido por 50 µl de diluyentes de muestra a las placas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del lavado, se añade anticuerpo de detección de anti-fosfotirosina-HRP (R&D, diluido en PBS con BSA al 0.1%, 1:2000) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del lavado, se añaden 100 µl de TMB a cada pozo y las placas reposan durante 20 minutos en la oscuridad. La reacción se detiene añadiendo 100 µL de regulador de parada. Las placas se leen a 450 nm y 570 nm en Multiskan (MK3).
- 30 Los valores de IC₅₀ de los compuestos 1, 3, 10, 12, 32, 35, 44, 70, 71, 77, 81, 82, 93, 94, 96, 99, 104, 105, 107, 116, 117, 134, 137, 140, 156, 159, 160, 161, 163, 181, 184, 185, 188, están de 0.1 uM a menos de 1 uM.
- 35
- 40
- 45

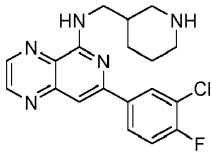
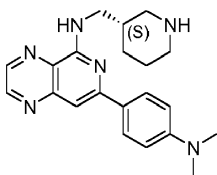
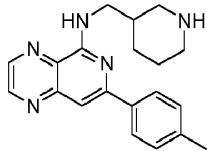
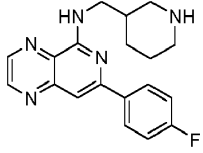
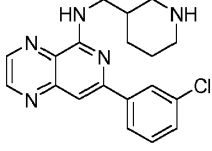
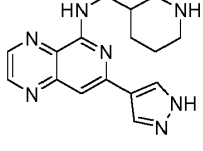
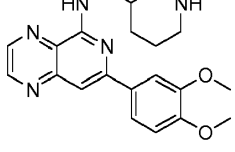
REIVINDICACIONES

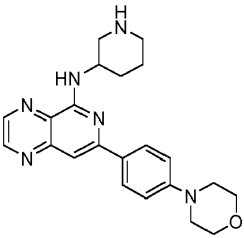
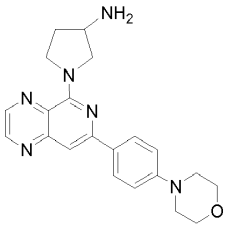
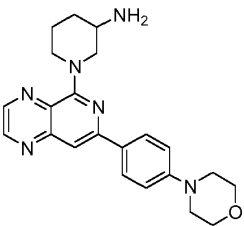
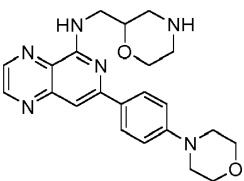
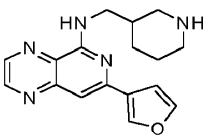
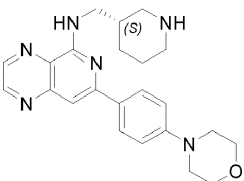
1. Al menos un compuesto elegido de:

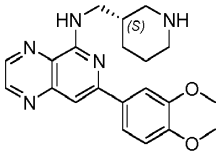
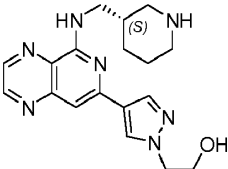
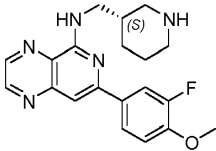
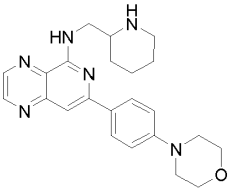
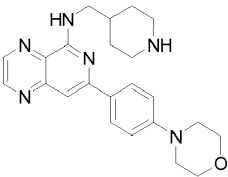
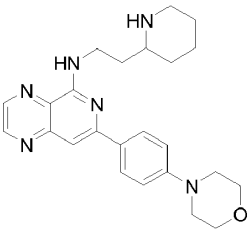
1	 <chem>C1CCNCC1c2nc3ncnc3nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
2	 <chem>C1CCNCC1c2nc3ncnc3nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
3	 <chem>C1CCNCC1c2nc3ncnc3nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
4	 <chem>CN(C)CCCNc1nc2ncnc2nc1C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
5	 <chem>NCCNc1nc2ncnc2nc1C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>

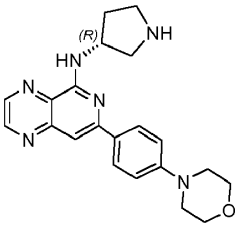
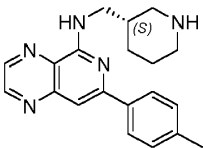
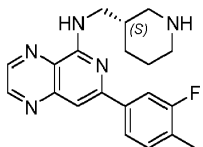
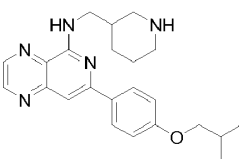
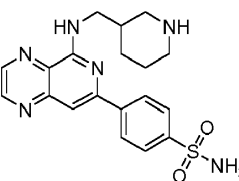
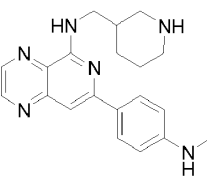
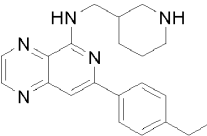
6	
7	
8	
9	
10	
11	

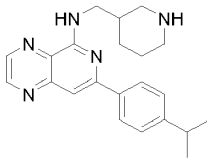
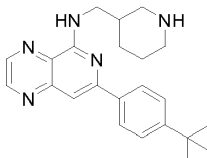
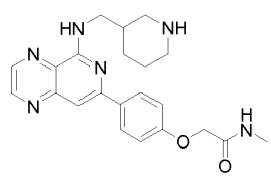
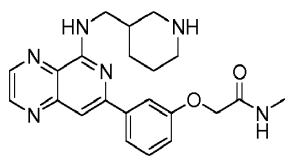
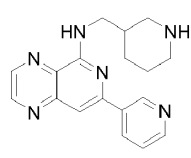
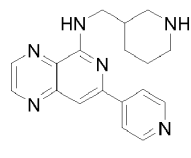
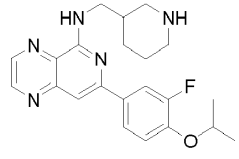
12	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>
13	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>
14	 <chem>C1CCNCC1Nc2nc3ccnc3nc2c4ccc(cc4)N5CCOCC5</chem>
15	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>
16	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>
17	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>
19	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)c2cc3ncnc3nc2NCC4CCNCC4</chem>

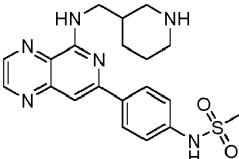
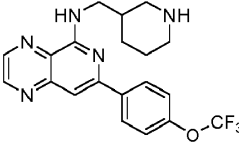
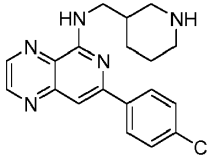
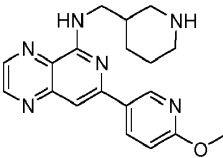
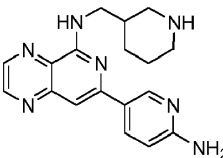
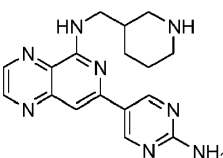
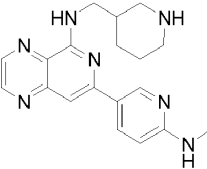
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

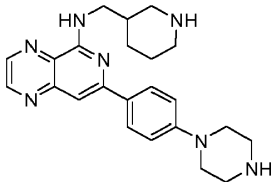
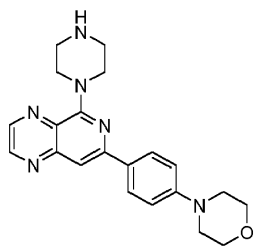
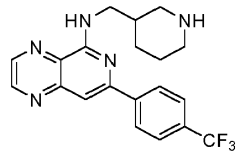
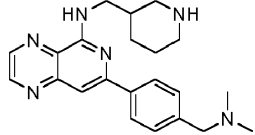
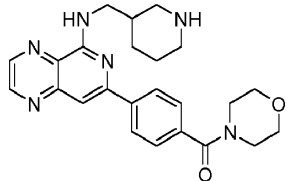
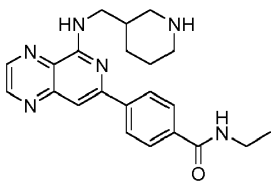
27	 <chem>C1CCNCC1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
28	 <chem>Nc1ccncc1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
29	 <chem>Nc1ccncc1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
30	 <chem>C1CCNCC1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
31	 <chem>C1CCNCC1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
32	 <chem>C1CCNCC1Nc2nc3ccncc3nc2-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>

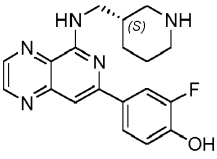
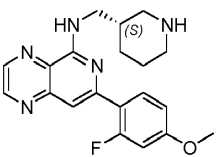
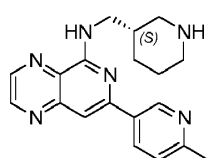
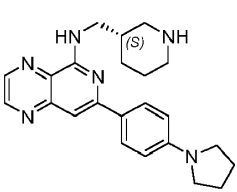
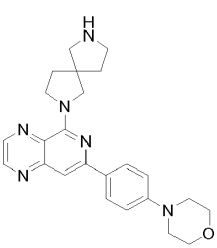
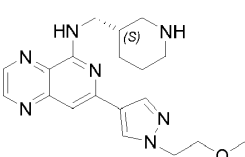
33	
34	
35	
36	
37	
38	

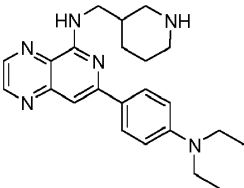
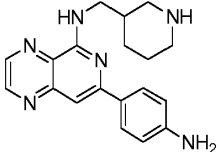
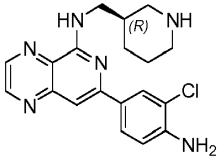
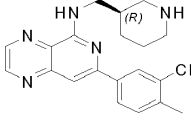
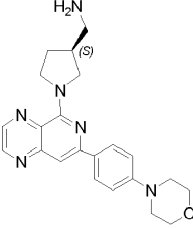
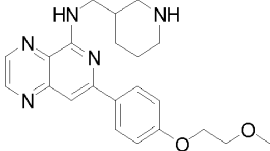
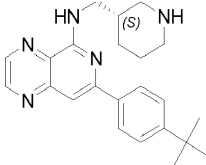
39	 <chem>C1CCNC1c2nc3ncnc3nc2-c4ccc(cc4)N5CCOCC5</chem>
40	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4</chem>
41	 <chem>Cc1cc(F)ccc1c2nc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4</chem>
42	 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)c2nc3ncnc3nc2N[C@@H]4CCCCC4</chem>
43	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ncnc3nc2N[C@@H]4CCCCC4</chem>
44	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2nc3ncnc3nc2N[C@@H]4CCCCC4</chem>
45	 <chem>CCc1ccc(cc1)c2nc3ncnc3nc2N[C@@H]4CCCCC4</chem>

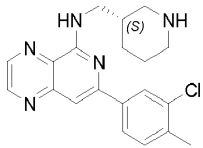
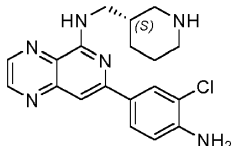
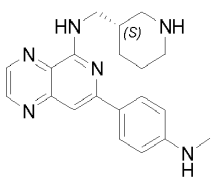
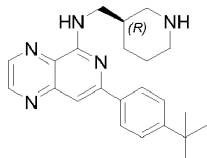
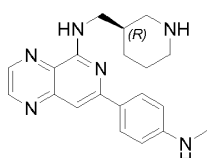
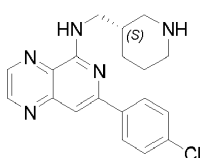
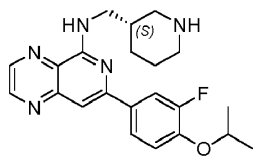
46	 <chem>CC(C)c1ccc(cc1)c2cc3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
47	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)c2cc3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
48	 <chem>CC(=O)NCOc1ccc(cc1)c2cc3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
49	 <chem>CC(=O)NCOc1cccc(c1)c2cc3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
50	 <chem>c1ccc2c(c1)c3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
51	 <chem>c1ccncc2c1c3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>
52	 <chem>CC(C)Oc1ccc(cc1F)c2cc3nc4c(ncn4CC5CCNCC5)c6ccncc36</chem>

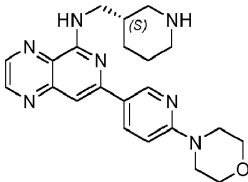
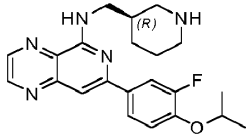
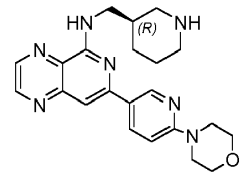
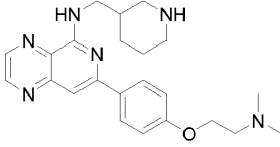
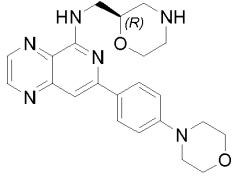
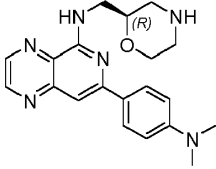
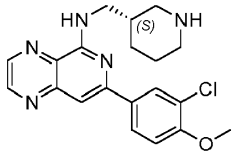
53	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4ccc(S(=O)(=O)C)cc4</chem>
54	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>
55	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4ccc(Cl)cc4</chem>
56	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4cc(OC)ccn4</chem>
57	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4cc(N)ccn4</chem>
58	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4cc(N)ncn4</chem>
60	 <chem>CN1CCNCC1c2nc3ccncc3nc2-c4cc(NC)ccn4</chem>

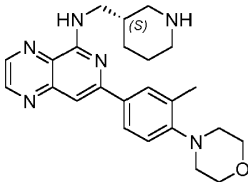
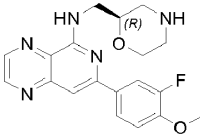
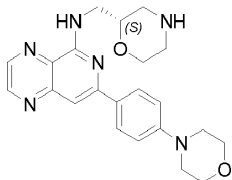
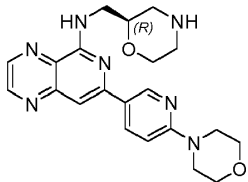
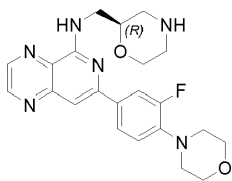
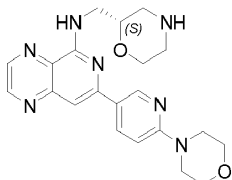
61	
62	
63	
64	
65	
66	

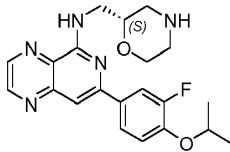
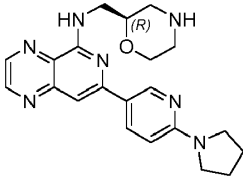
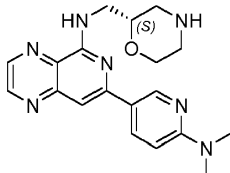
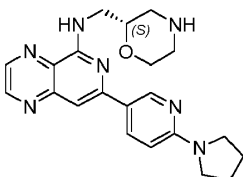
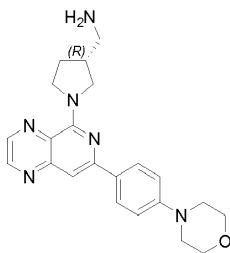
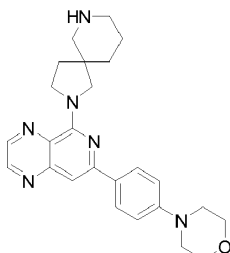
67	 <chem>Oc1ccc(cc1-c2cc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4)F</chem>
68	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4)F</chem>
69	 <chem>Cc1ccc(cc1-c2cc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4)</chem>
70	 <chem>C1CCCN1c2ccc(cc2-c3cc4ncnc4nc3N[C@H]5CCCCC5)</chem>
71	 <chem>C1CCN1c2cc3ncnc3nc2-c4ccc(cc4)N5CCOCC5</chem>
72	 <chem>COCN1C=NN=C1-c2cc3ncnc3nc2N[C@H]4CCCCC4</chem>

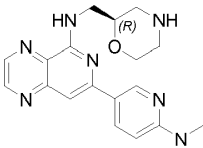
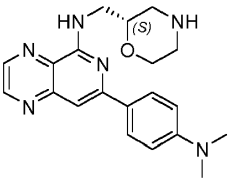
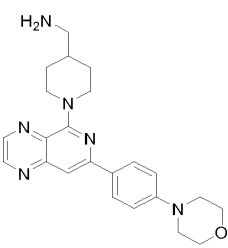
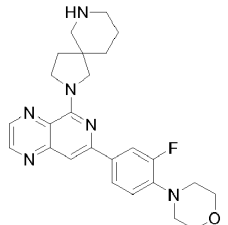
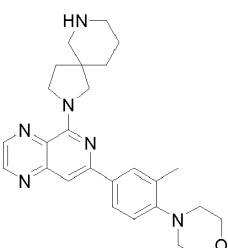
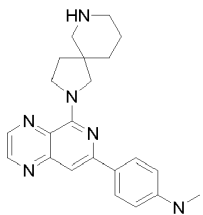
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

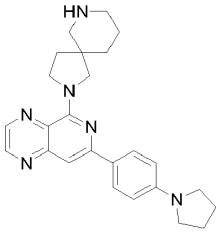
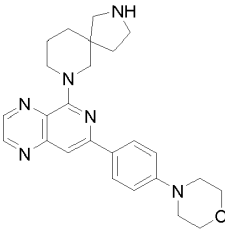
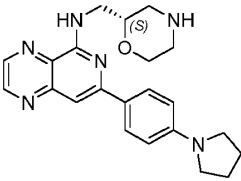
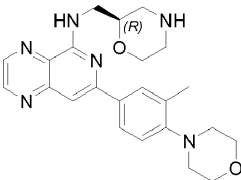
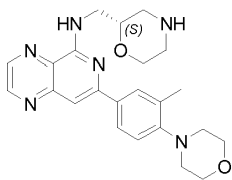
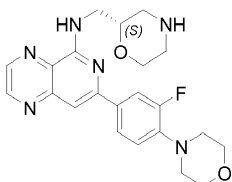
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

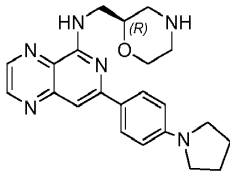
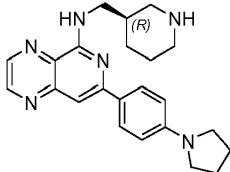
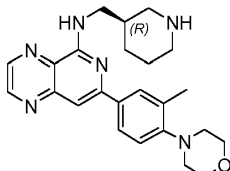
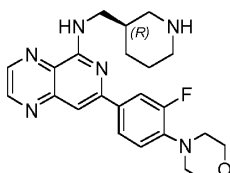
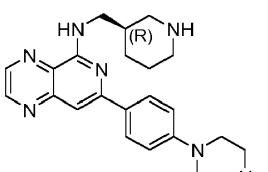
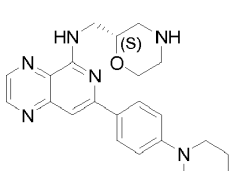
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

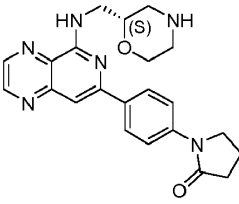
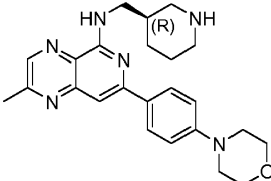
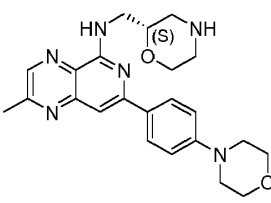
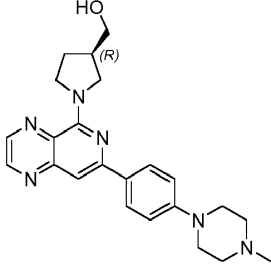
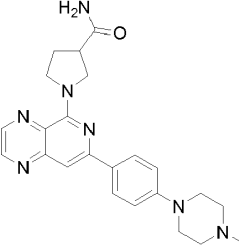
94	
95	
96	
97	
98	
99	

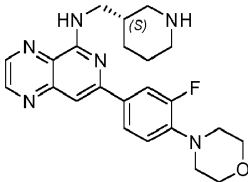
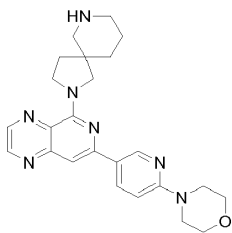
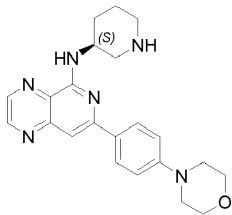
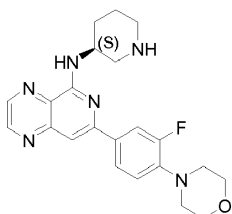
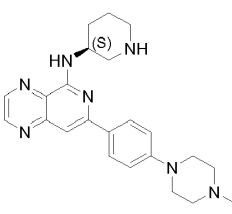
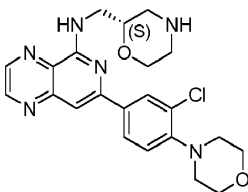
100	 <chem>CC(C)Oc1ccc(F)cc1c2nc3ncnc3n(CN[C@@H]4CCNCC4)c2</chem>
101	 <chem>C1CCN1c2ccc(cc2)c3nc4ncnc4n(CN[C@H]5CCNCC5)c3</chem>
102	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2nc3ncnc3n(CN[C@@H]4CCNCC4)c2</chem>
103	 <chem>C1CCN1c2ccc(cc2)c3nc4ncnc4n(CN[C@@H]5CCNCC5)c3</chem>
104	 <chem>C1CCN(C1)CN[C@@H]2c3nc4ncnc4n(Cc5ccc(N6CCOCC6)cc5)c32</chem>
105	 <chem>C1CCN(C1)CN2C3CCNCC3N2c4nc5ncnc5n(Cc6ccc(N7CCOCC7)cc6)c4</chem>

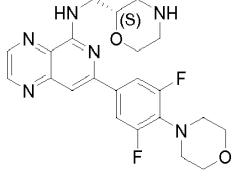
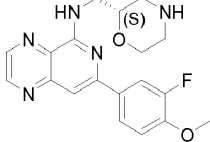
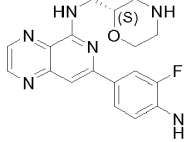
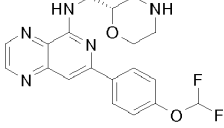
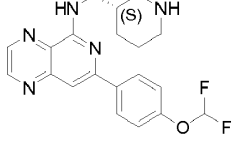
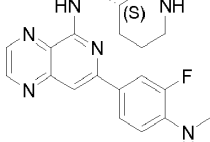
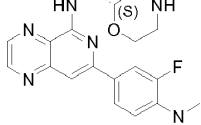
106	
107	
108	
109	
110	
111	

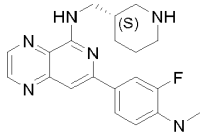
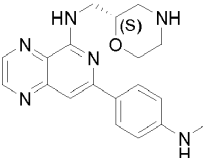
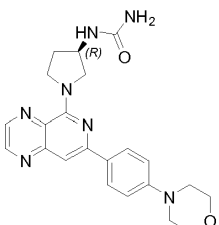
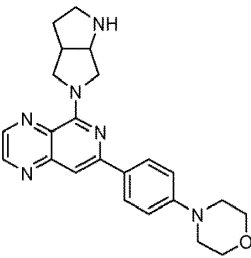
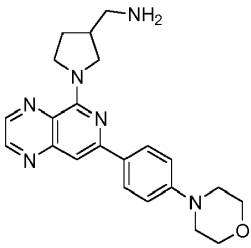
112	
113	
114	
115	
116	
117	

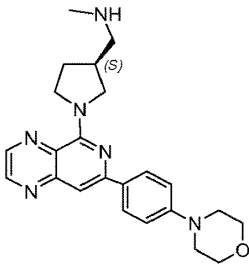
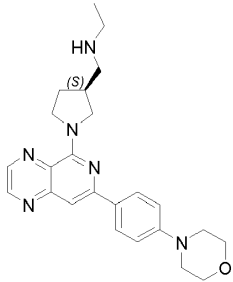
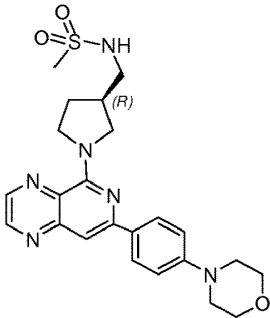
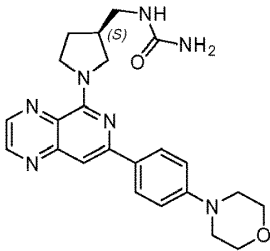
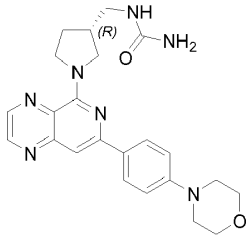
118	
119	
120	
121	
122	
123	

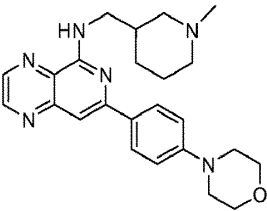
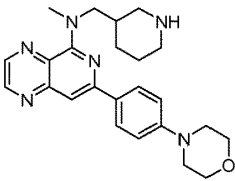
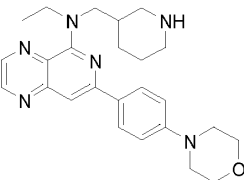
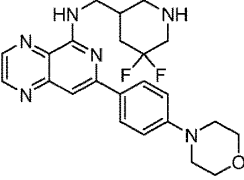
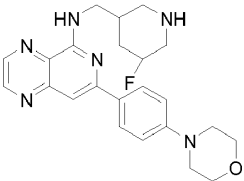
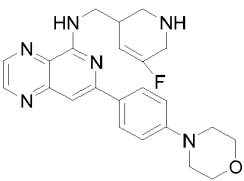
124	
125	
126	
127	
128	

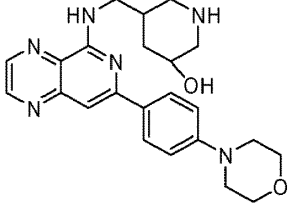
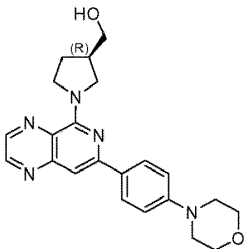
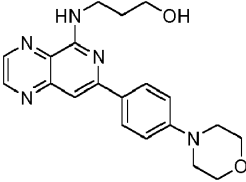
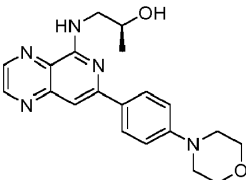
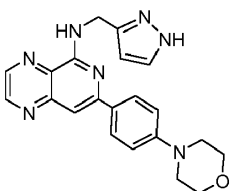
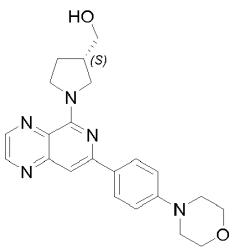
129	
130	
131	
132	
133	
134	

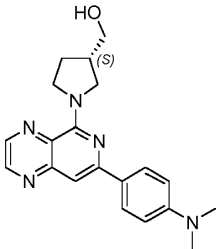
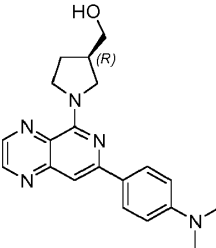
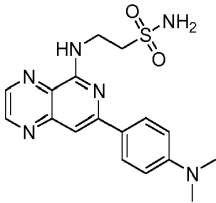
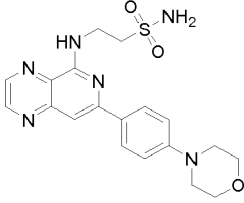
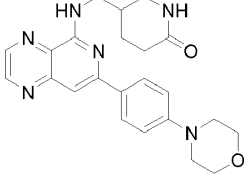
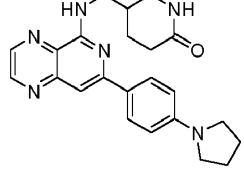
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

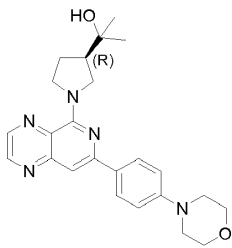
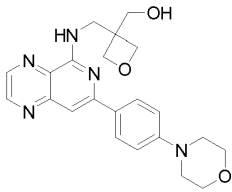
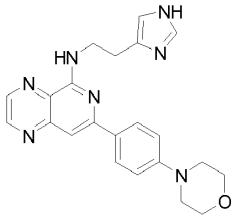
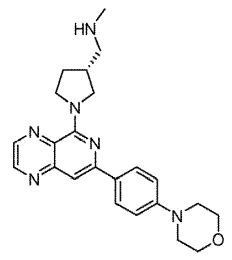
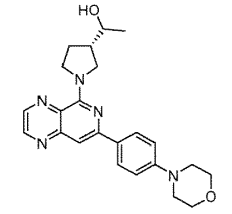
142	 <chem>CN1CC[C@H]1Nc2nc3cc(NC)cc(F)c3nc2n1</chem>
143	 <chem>CN1CC[C@H]1Nc2nc3ccc(NC)cc3nc2n1</chem>
144	 <chem>NC(=O)N[C@H]1CCN1c2nc3ccc(N4CCOCC4)cc3nc2n1</chem>
145	 <chem>C1CN2C(=N1)C3=CC=CC=C3N2c4nc5ccc(N6CCOCC6)cc5nc4</chem>
146	 <chem>NCC1CCN1c2nc3ccc(N4CCOCC4)cc3nc2n1</chem>

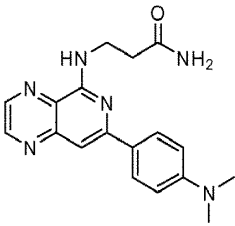
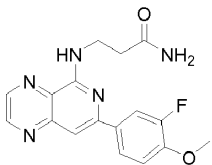
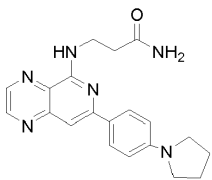
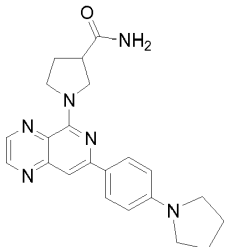
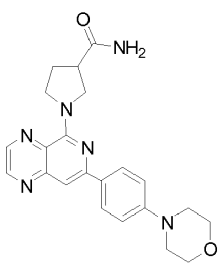
147	 <chem>CN[C@H]1CCN(C1)c2nc3cc(N4CCOCC4)ccc3nc2</chem>
148	 <chem>CCN[C@H]1CCN(C1)c2nc3cc(N4CCOCC4)ccc3nc2</chem>
149	 <chem>CN(C1CCN(C1)c2nc3cc(N4CCOCC4)ccc3nc2)S(=O)(=O)C</chem>
150	 <chem>NC(=O)N[C@H]1CCN(C1)c2nc3cc(N4CCOCC4)ccc3nc2</chem>
151	 <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)c2nc3cc(N4CCOCC4)ccc3nc2</chem>

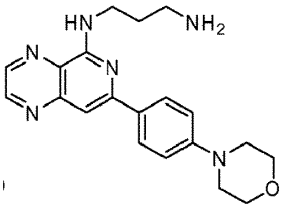
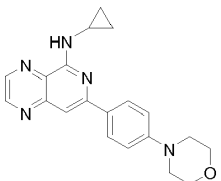
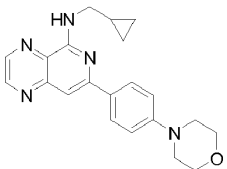
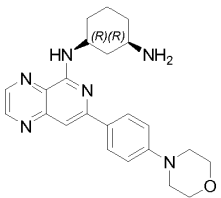
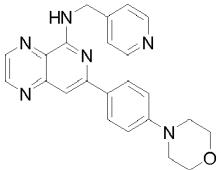
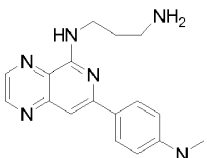
152	
153	
154	
155	
156	
157	

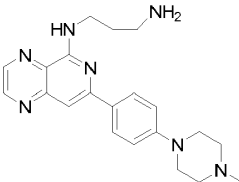
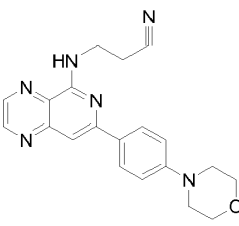
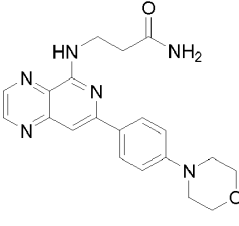
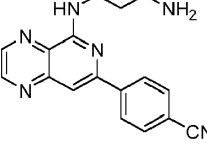
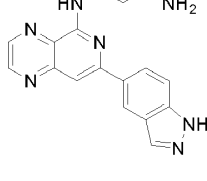
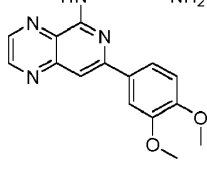
158	
159	
160	
161	
162	
163	

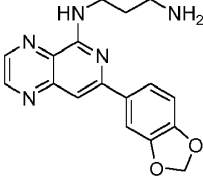
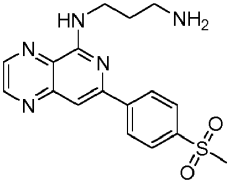
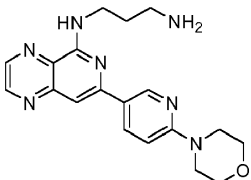
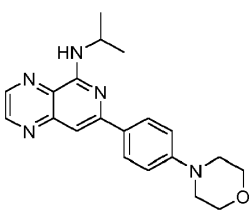
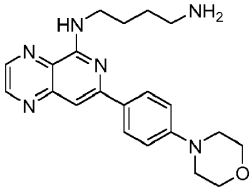
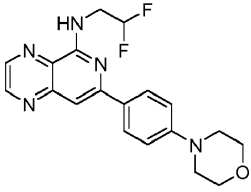
164	
165	
166	
167	
168	
169	

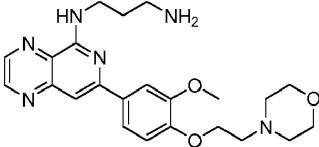
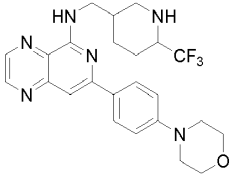
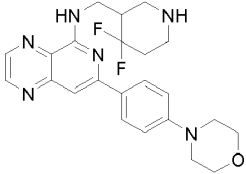
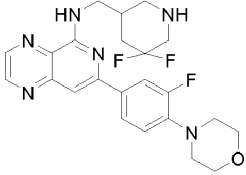
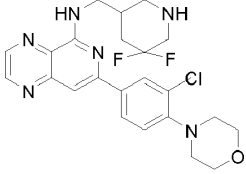
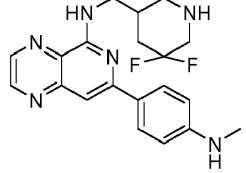
170	 <chem>CC(C)(O)[C@H]1CCN1c2nc3ccc(cc3nc2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
171	 <chem>OCC1CCN1c2nc3ccc(cc3nc2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
172	 <chem>c1cc[nH]c1CCN2C=NC=C2c3nc4ccc(cc4nc3)C5=CC=C(C=C5)N6CCOCC6</chem>
173	 <chem>CCN[C@H]1CCN1c2nc3ccc(cc3nc2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
174	 <chem>CCN[C@@H]1CCN1c2nc3ccc(cc3nc2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>

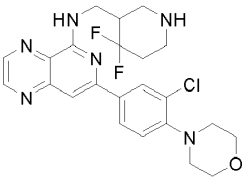
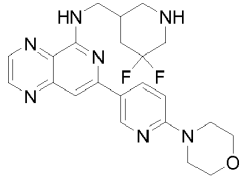
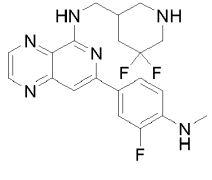
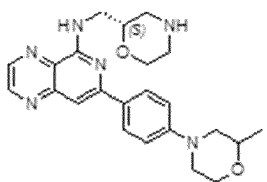
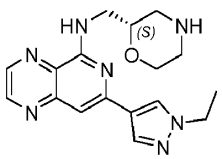
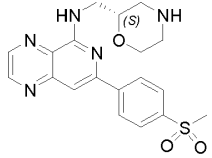
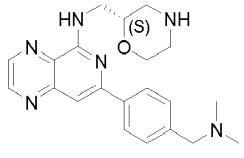
175	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3CCNC(=O)N)c4ccncc24</chem>
176	 <chem>COc1ccc(cc1F)c2nc3c(ncn3CCNC(=O)N)c4ccncc24</chem>
177	 <chem>C1CCN1c1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3CCNC(=O)N)c4ccncc24</chem>
178	 <chem>C1CCN1c1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3CCNC(=O)N)c4ccncc24</chem>
179	 <chem>C1CCN(C1)c1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3CCNC(=O)N)c4ccncc24</chem>

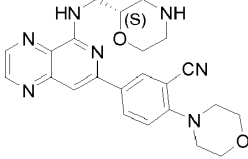
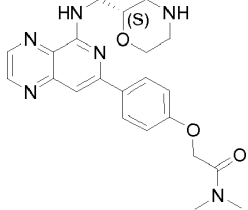
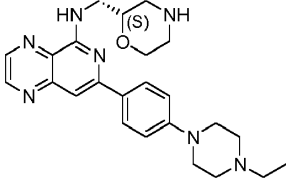
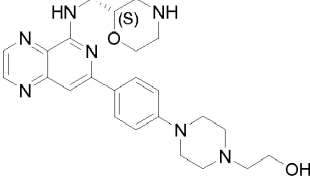
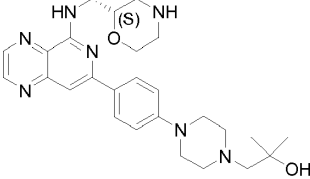
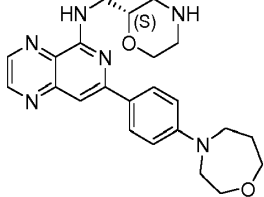
180	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2c(c1)-c3ccc(N4CCOCC4)cc3</chem>
181	 <chem>C1CC1Nc2nc3ncnc3c(c2)-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
182	 <chem>C1CC1CNc2nc3ncnc3c(c2)-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
183	 <chem>N[C@H]1CC[C@@H](N)CC1Nc2nc3ncnc3c(c2)-c4ccc(N5CCOCC5)cc4</chem>
184	 <chem>c1ccc(Nc2nc3ncnc3c(c2)-c4ccc(N5CCOCC5)cc4)cc1</chem>
185	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2c(c1)-c3ccc(NC)cc3</chem>

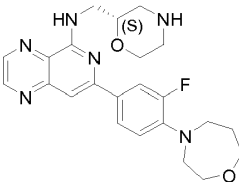
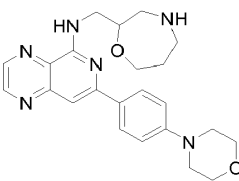
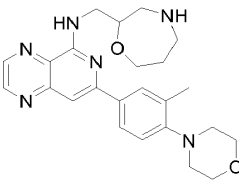
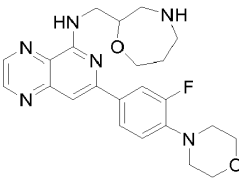
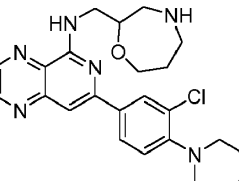
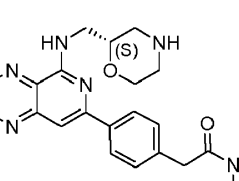
186	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2nc1-c1ccc(NC)cc1</chem>
187	 <chem>N#CCCCNc1nc2ncnc2nc1-c1ccc(N1CCOCC1)cc1</chem>
188	 <chem>NC(=O)CCNc1nc2ncnc2nc1-c1ccc(N1CCOCC1)cc1</chem>
189	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2nc1-c1ccc(C#N)cc1</chem>
190	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2nc1-c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem>
191	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2nc1-c1cc(OC)c(OC)cc1</chem>

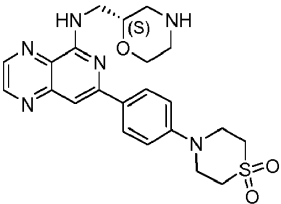
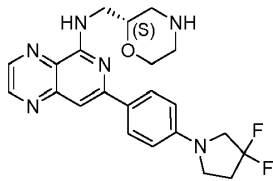
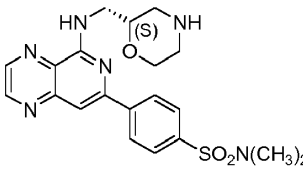
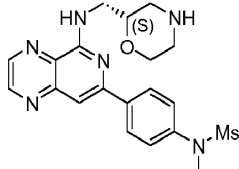
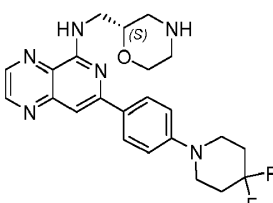
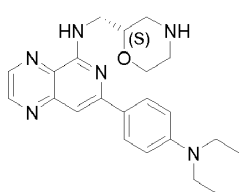
192	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2c(c1)c3cc4occc4cc3</chem>
193	 <chem>COS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2cc3ncnc3nc2NCCCN</chem>
194	 <chem>NCCCNc1nc2ncnc2c(c1)c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
195	 <chem>CC(C)Nc1nc2ncnc2c(c1)c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
196	 <chem>NCCCCNc1nc2ncnc2c(c1)c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
197	 <chem>FCC(F)Nc1nc2ncnc2c(c1)c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>

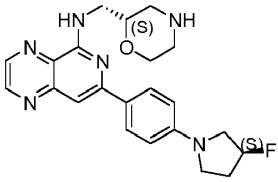
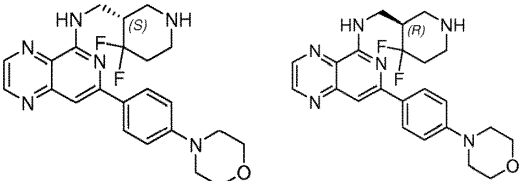
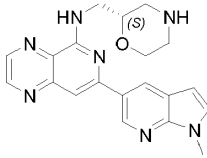
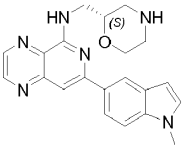
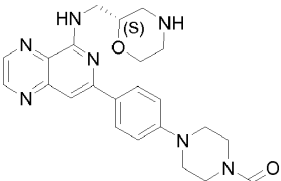
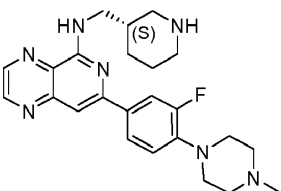
198	
199	
200	
202	
203	
204	

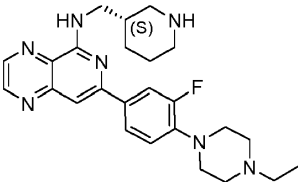
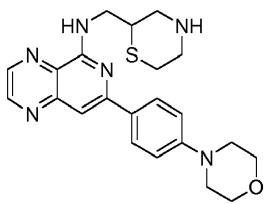
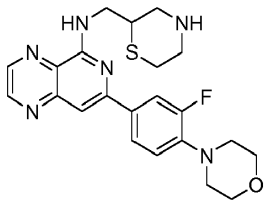
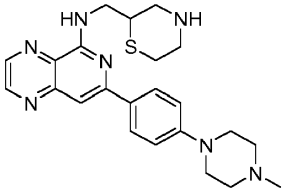
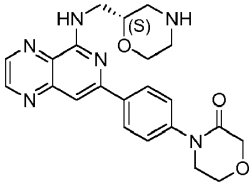
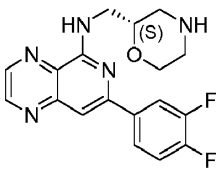
205	
206	
207	
208	
209	
211	
212	

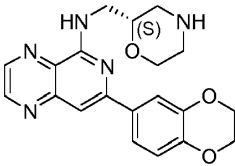
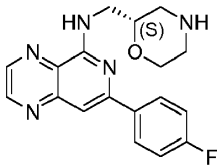
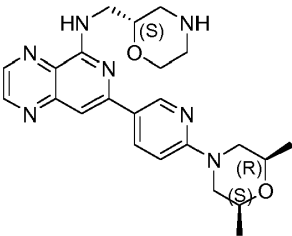
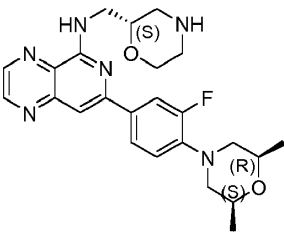
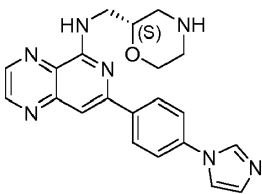
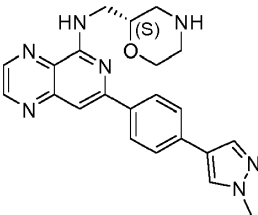
213	
214	
215	
216	
217	
218	

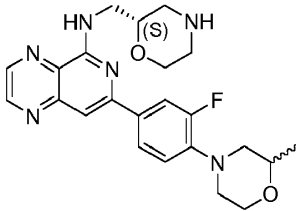
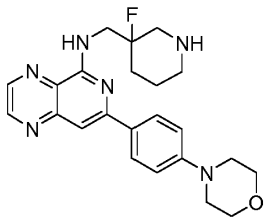
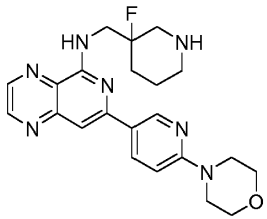
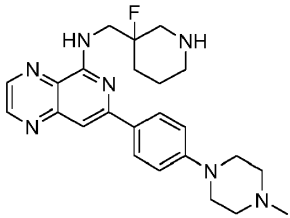
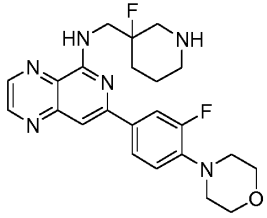
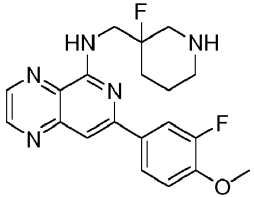
219	
220	
221	
222	
223	
224	

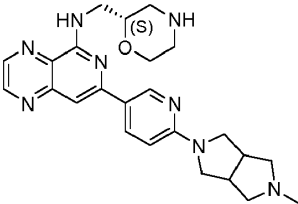
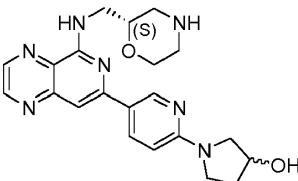
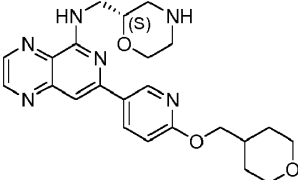
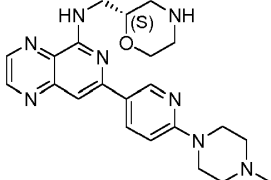
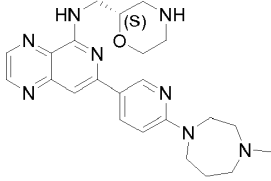
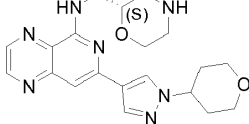
225	
226	
227	
228	
229	
230	

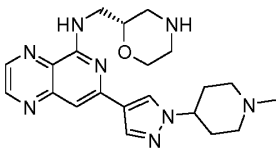
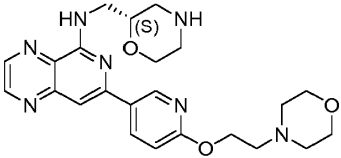
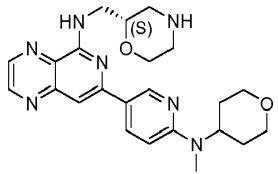
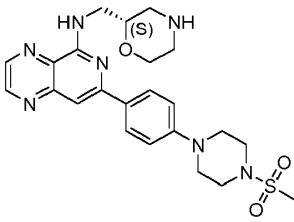
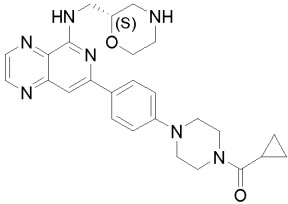
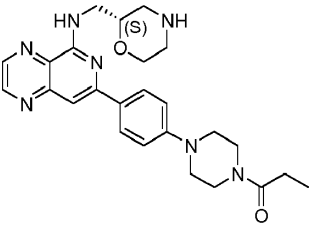
231	
232, 233	
234	
235	
236	
237	

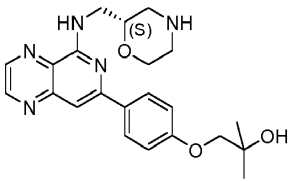
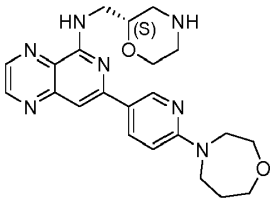
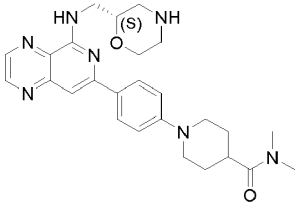
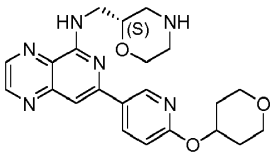
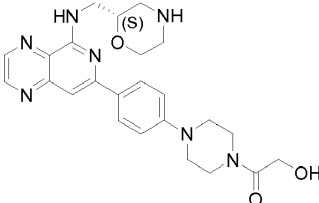
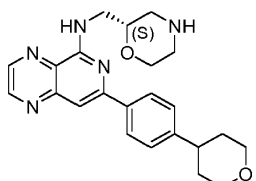
238	
239	
240	
241	
242	
243	

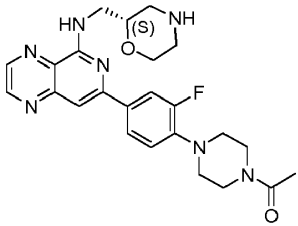
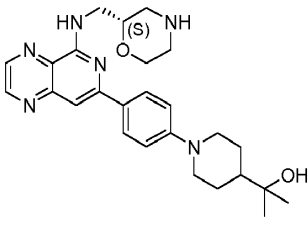
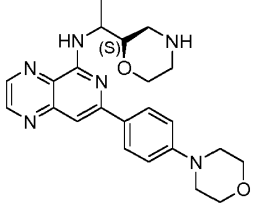
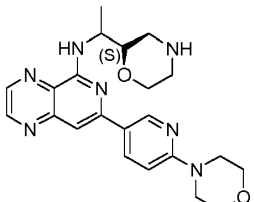
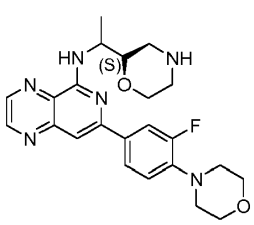
244	
245	
246	
247	
248	
249	

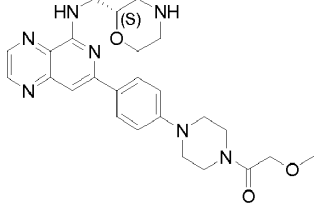
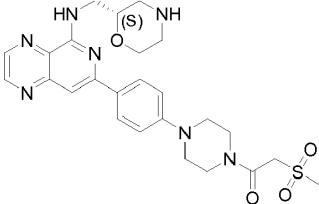
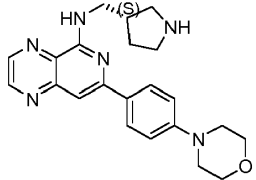
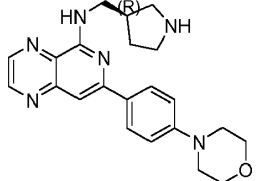
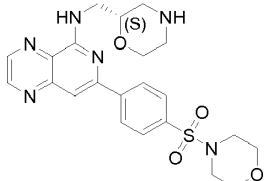
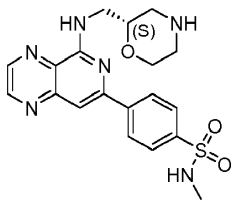
250	
251	
252	
253	
254	
255	

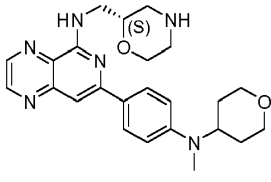
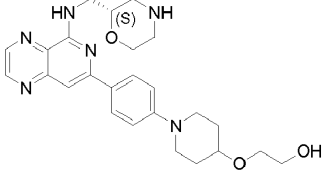
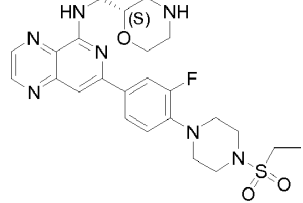
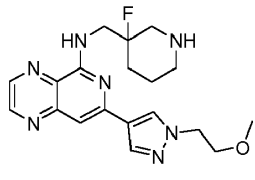
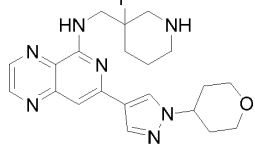
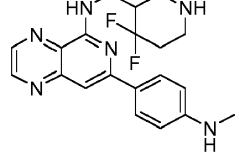
256	
257	
258	
259	
260	
261	

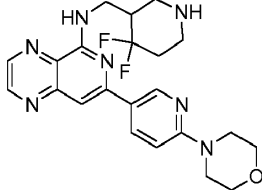
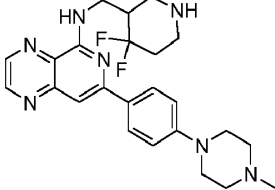
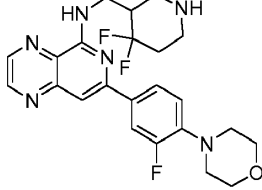
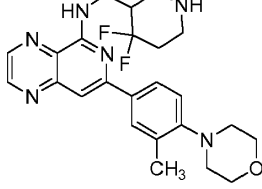
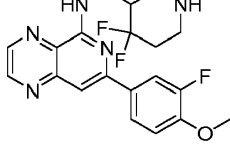
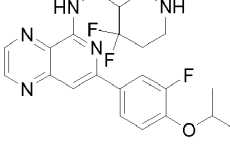
262	
263	
264	
265	
266	
267	

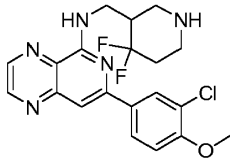
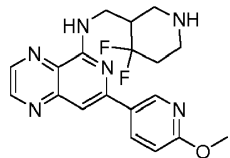
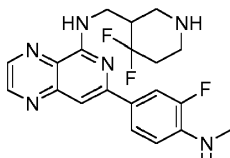
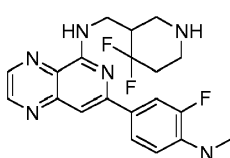
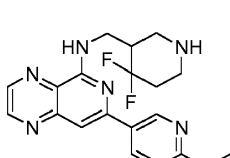
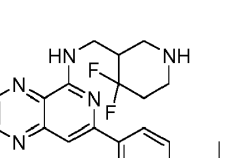
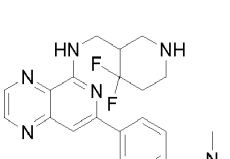
268	
269	
270	
271	
272	
273	

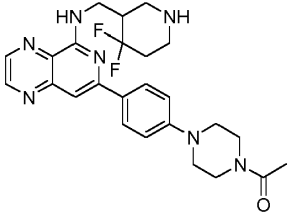
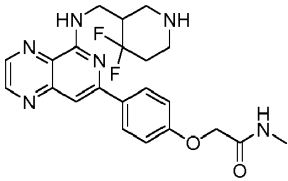
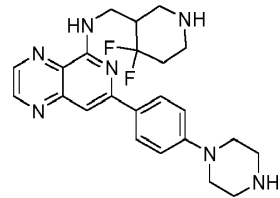
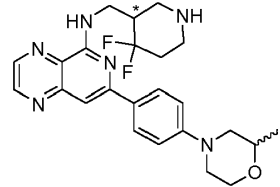
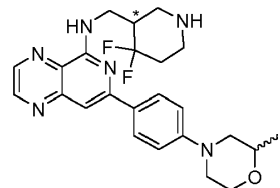
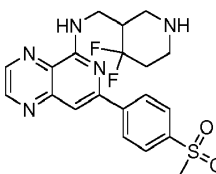
274	
275	
276	
277	
278	

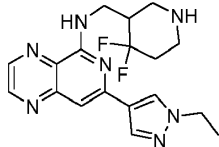
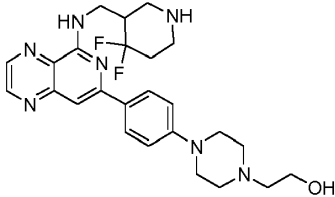
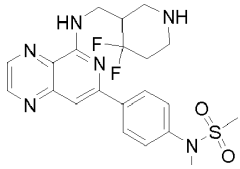
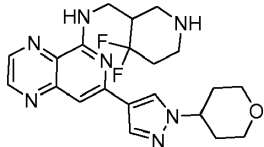
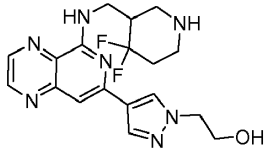
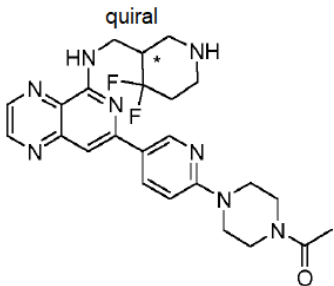
279	
280	
281	
282	
283	
284	

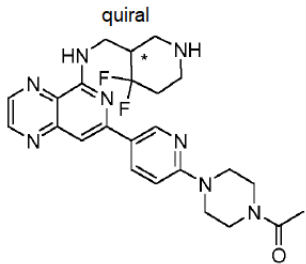
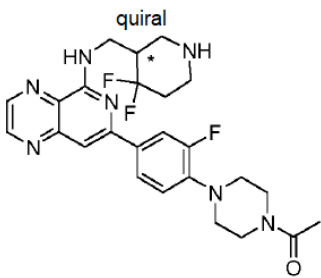
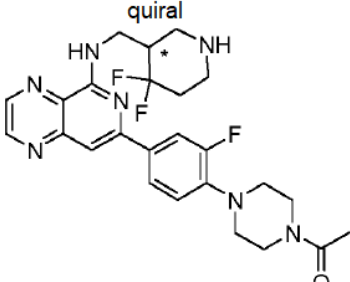
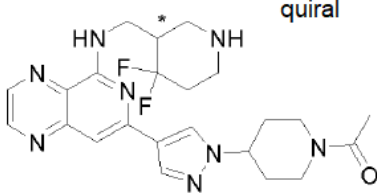
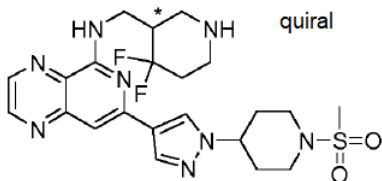
285	
286	
287	
288	
290	
291	

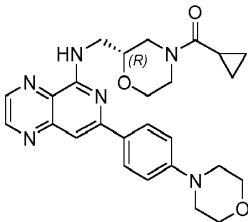
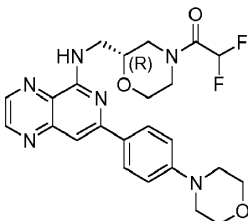
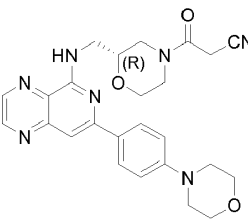
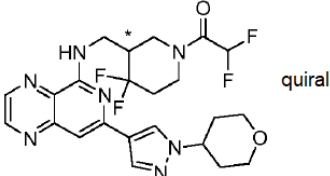
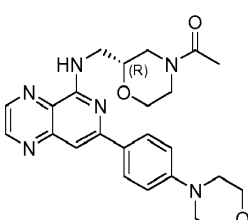
292	
293	
294	
295	
296	
297	

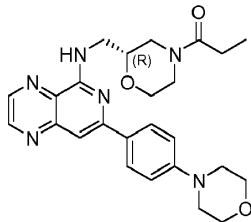
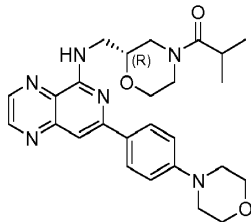
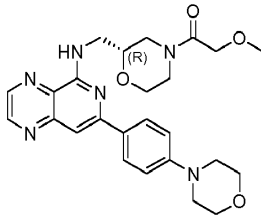
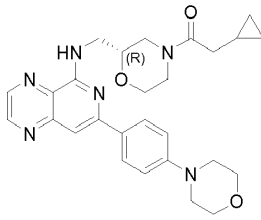
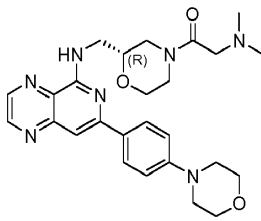
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	

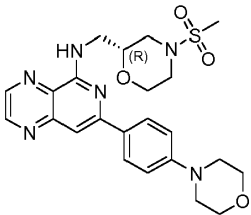
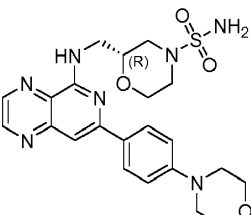
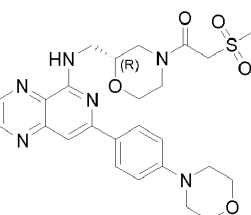
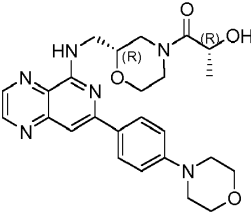
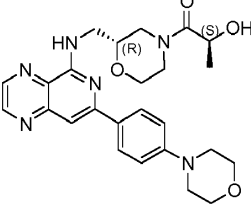
305	
306	
307	
308	
309	
310	

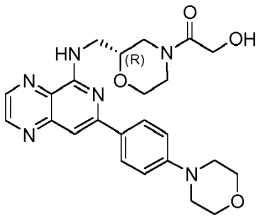
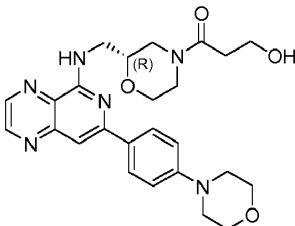
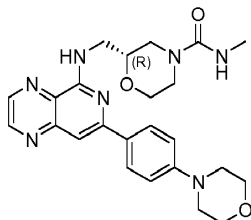
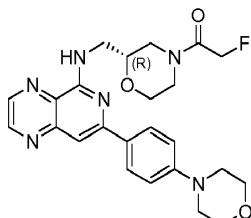
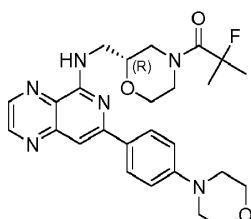
311	
312	
313	
314	
315	
316	

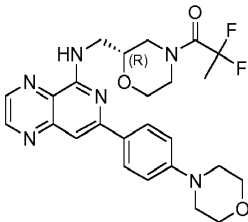
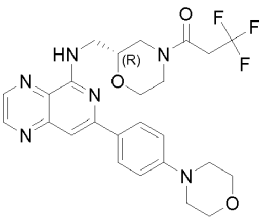
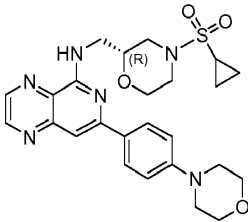
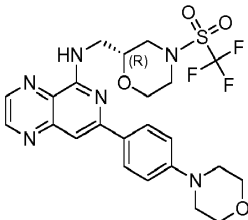
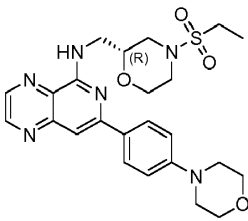
317	
318	
319	
320	
321	

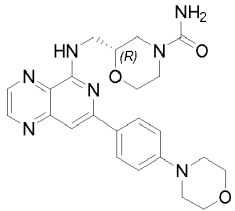
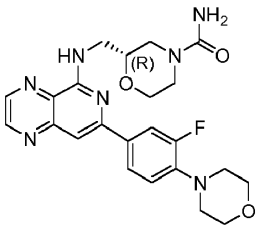
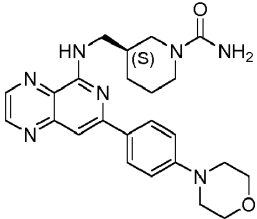
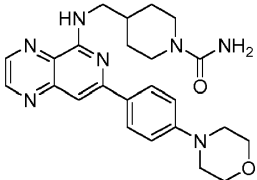
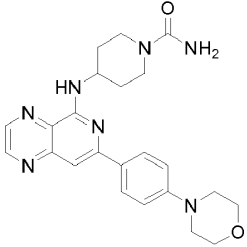
322	
323	
324	
325	
326	

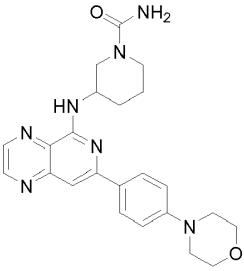
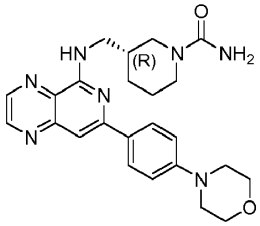
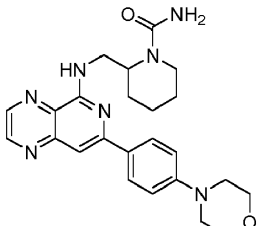
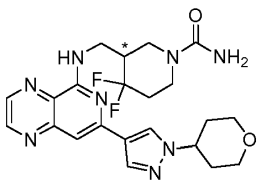
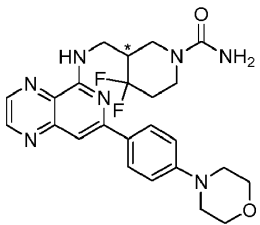
327	
328	
329	
330	
331	

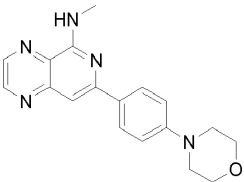
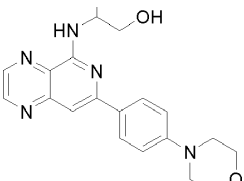
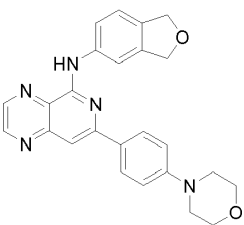
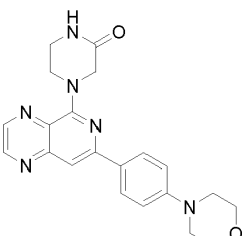
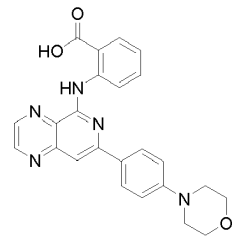
332	
333	
334	
335	
336	

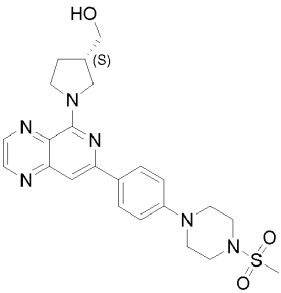
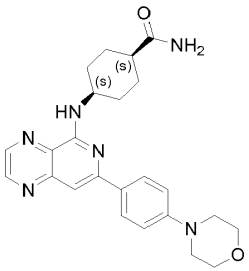
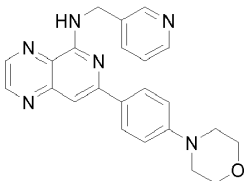
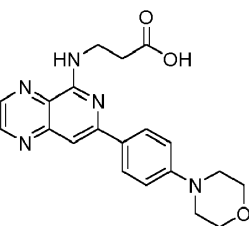
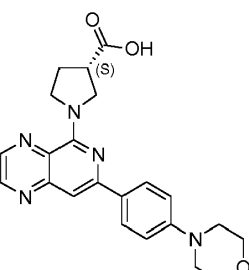
337	
338	
339	
340	
341	

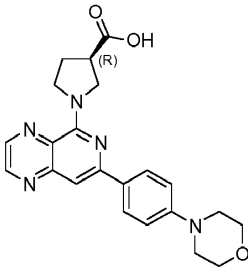
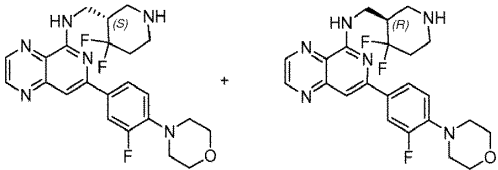
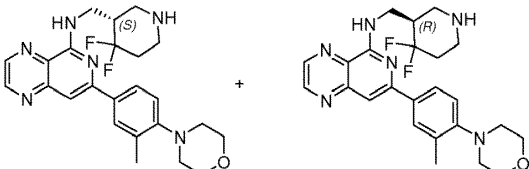
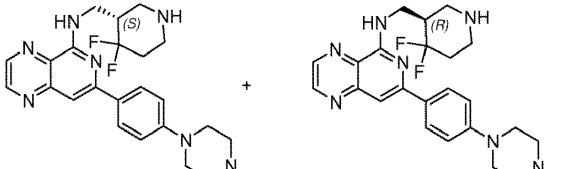
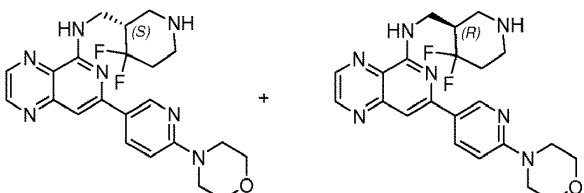
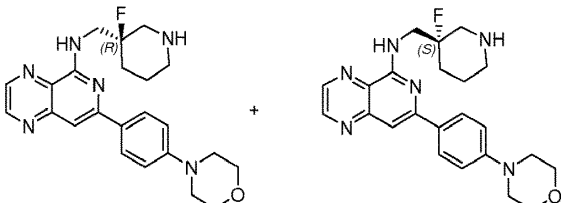
342	
343	
344	
345	
346	

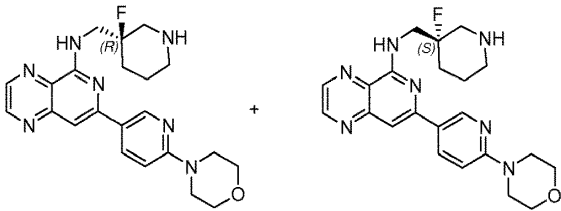
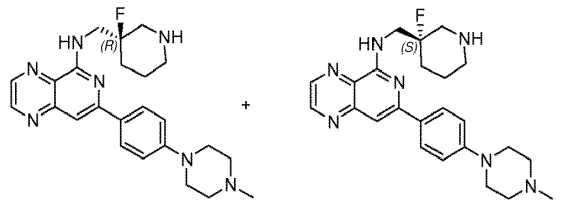
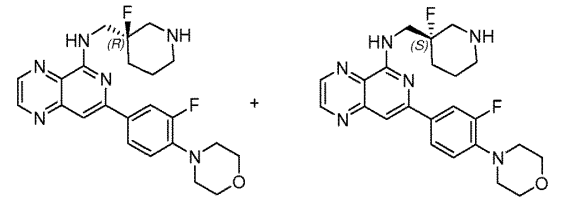
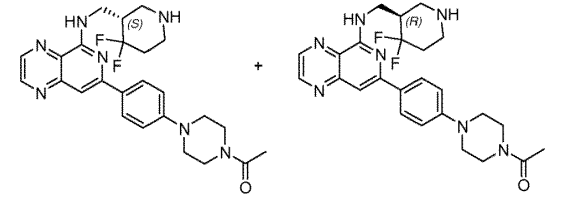
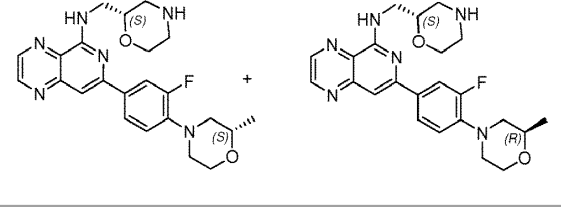
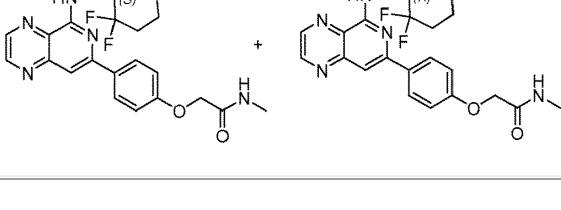
347	
348	
349	
350	
351	

352	 <chem>NC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N=CN=C1c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
353	 <chem>NC(=O)N1CC[C@H](C1)N[C@@H]2C=CN3C=CC=CC=C3N=C2c4ccc(cc4)N5CCOCC5</chem>
354	 <chem>NC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N=CN=C1c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
355	 <chem>NC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N=CN=C1c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>
356	 <chem>NC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N=CN=C1c3ccc(cc3)N4CCOCC4</chem>

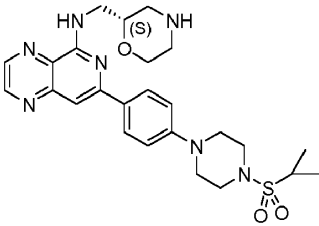
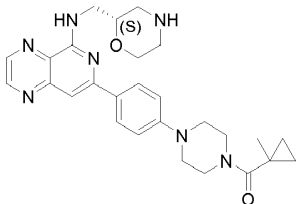
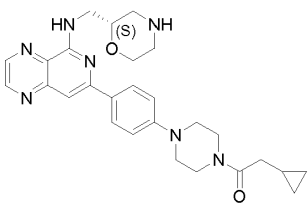
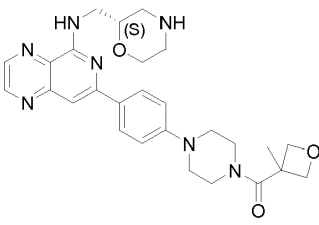
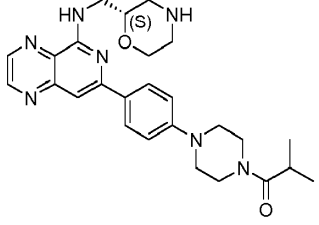
357	 <chem>CNc1nc2ccncc2c(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
358	 <chem>CC(O)Nc1nc2ccncc2c(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
359	 <chem>c1ccc2c(c1)occc2Nc3nc4ccncc4c(c3)C5=CC=C(C=C5)N6CCOCC6</chem>
360	 <chem>O=C1CNCCN1c2nc3ccncc3c(c2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
361	 <chem>O=C(O)c1ccccc1Nc2nc3ccncc3c(c2)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>

362	 <chem>CN1CCSC1c2ccc(cc2N3CCSC3)c4ncnc5c4ncn5C6CCN6</chem>
363	 <chem>NC(=O)[C@H]1CC[C@H](Nc2nc3c(ncn23)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5)C[C@H]1</chem>
364	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)c3ccc(cc3c4nc5c(ncn45)C6CCN6)C7CCN7</chem>
365	 <chem>OC(=O)CCNc1nc2c(ncn12)C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
366	 <chem>OC(=O)[C@H]1CC[C@H]1Nc2nc3c(ncn23)C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>

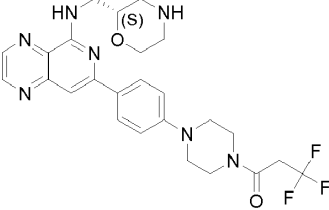
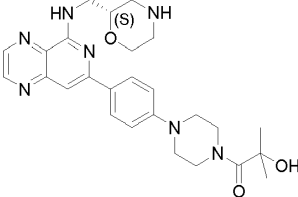
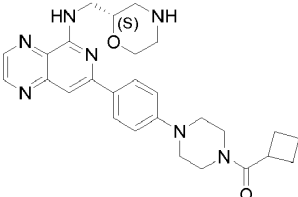
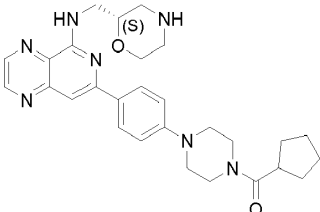
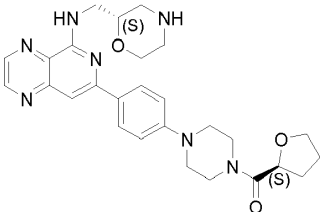
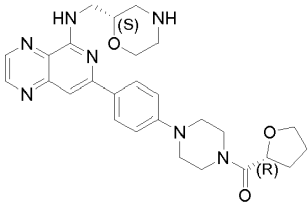
367	
368, 369	
370, 371	
372, 373	
374, 375	
376, 377	

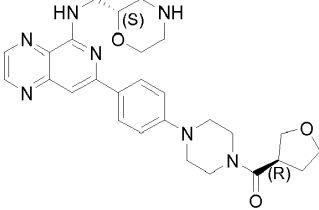
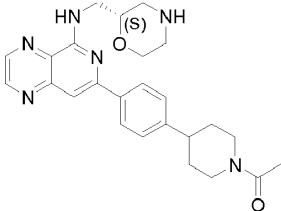
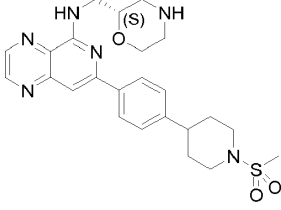
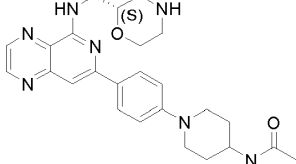
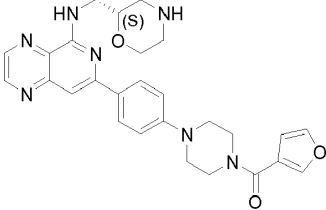
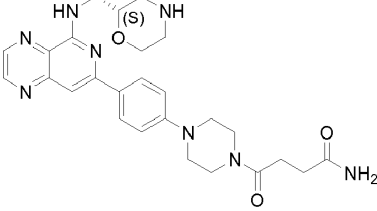
378, 379	
380, 381	
382, 383	
384, 385	
386, 387	
388, 389	

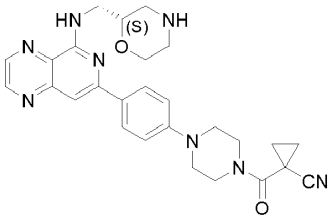
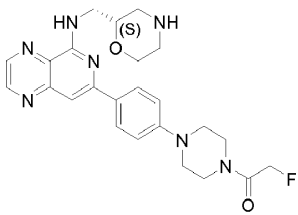
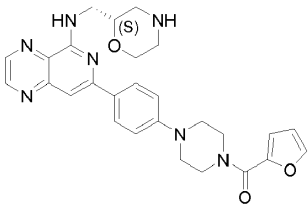
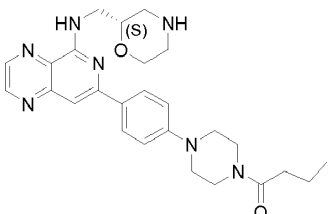
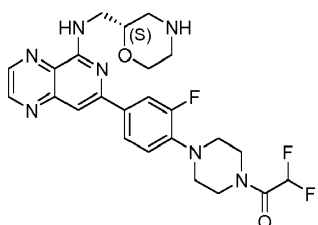
390, 391	
392, 393	
394, 395	
396, 397	
398, 399	
400	

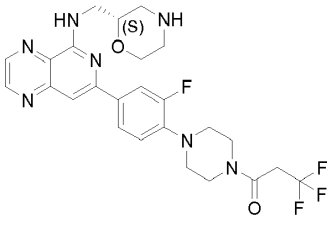
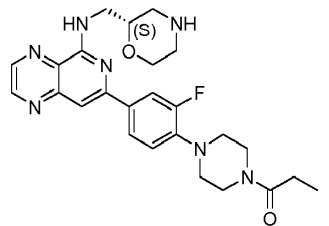
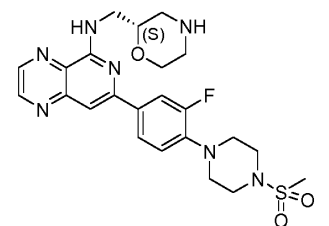
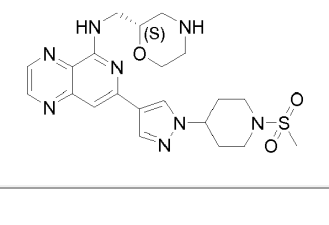
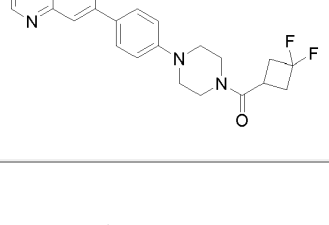
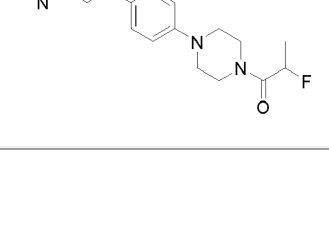
401	
402	
403	
404	
405	

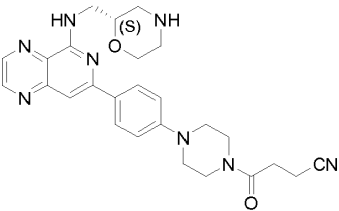
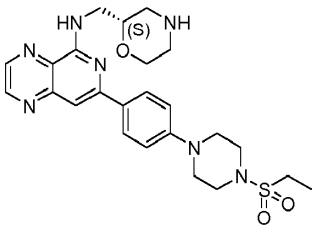
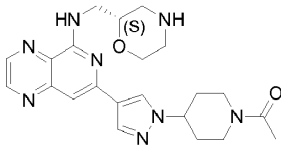
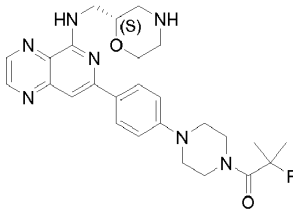
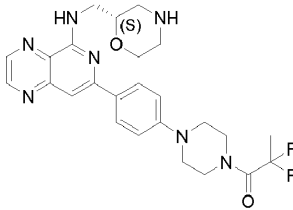
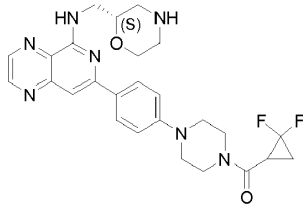
406	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C(=O)[C@H](O)C</chem>
407	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C(=O)C(F)(F)C</chem>
408	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C(=O)[C@@H](O)C</chem>
409	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C(=O)CC#N</chem>
410	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2c3ccc(cc3)N4CCN(CC4)C(=O)CCO</chem>

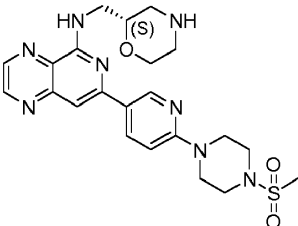
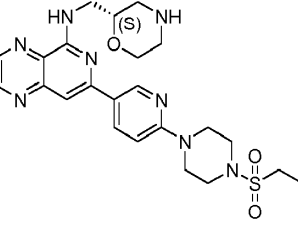
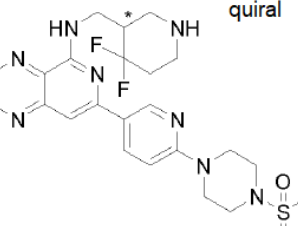
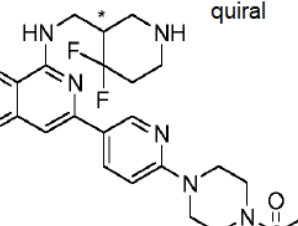
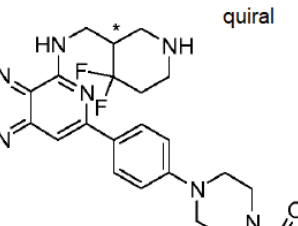
411	
412	
413	
414	
415	
416	

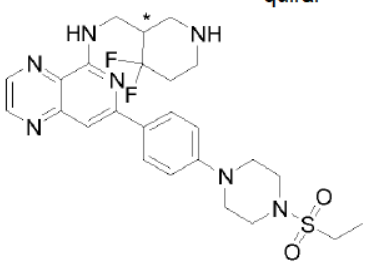
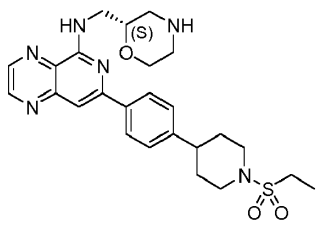
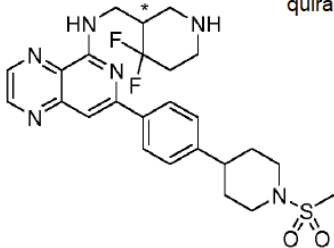
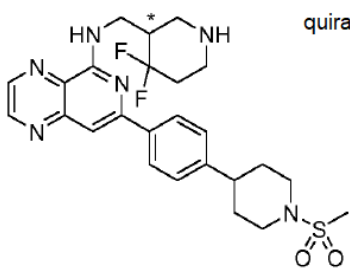
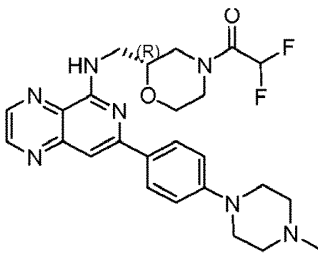
417	
418	
419	
420	
421	
422	

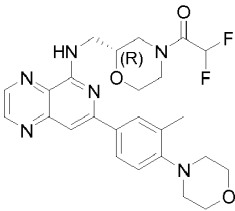
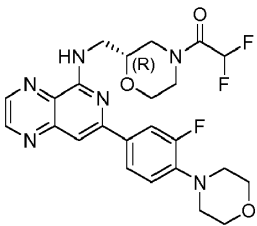
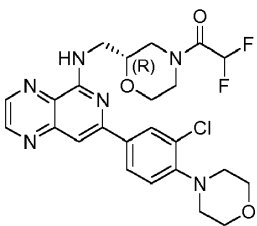
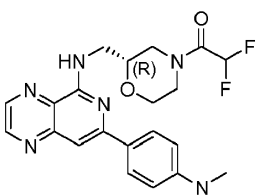
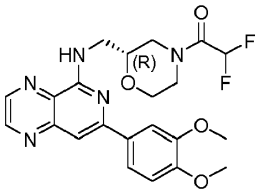
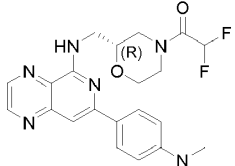
423	 <chem>Nc1nc2ncnc2n(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C(=O)C5CC5#N</chem>
424	 <chem>Nc1nc2ncnc2n(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C(=O)CCF</chem>
425	 <chem>Nc1nc2ncnc2n(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C(=O)Cc5ccoc5</chem>
426	 <chem>Nc1nc2ncnc2n(c1)C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)C(=O)CCC</chem>
427	 <chem>Nc1nc2ncnc2n(c1)C3=CC(=C(C=C3)F)N4CCN(CC4)C(=O)CC(F)F</chem>

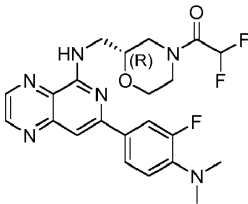
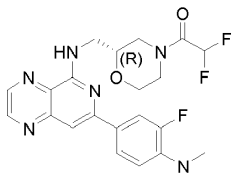
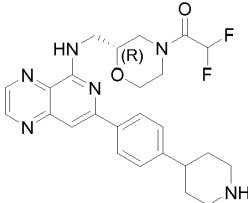
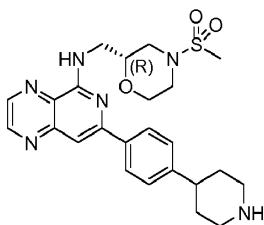
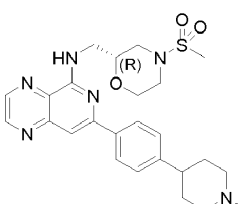
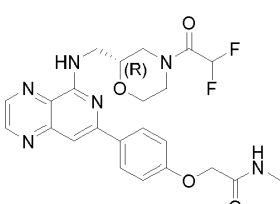
428	 <chem>CC(F)(F)C(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>
429	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>
430	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>
431	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>
432	 <chem>CC(F)F(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>
433	 <chem>CC(F)C(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2N3C=NC4=C3N=CN4)N5CNC(C5)O</chem>

434	 <chem>N#CCCC(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4C5CNCCN5)nc6ccncc36</chem>
435	 <chem>CCS(=O)(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4C5CNCCN5)nc6ccncc36</chem>
436	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2ccnnc2c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CNCCN6)nc7ccncc47</chem>
437	 <chem>CC(C)(F)C(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4C5CNCCN5)nc6ccncc36</chem>
438	 <chem>CC(F)F(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4C5CNCCN5)nc6ccncc36</chem>
439	 <chem>F[C@H]1CC1C(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4C5CNCCN5)nc6ccncc36</chem>

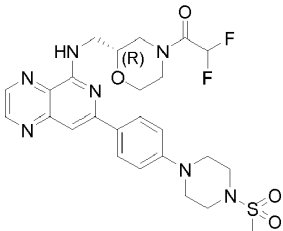
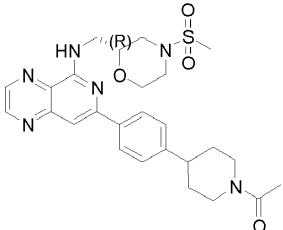
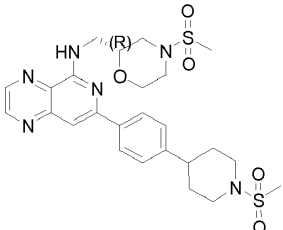
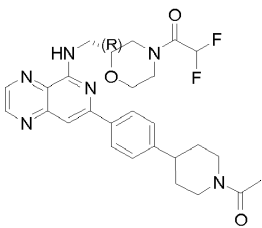
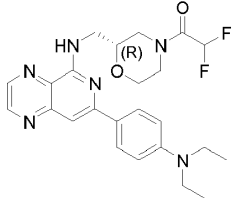
440	
441	
442	
443	
444	

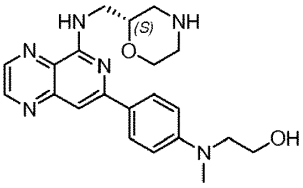
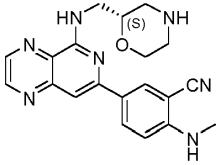
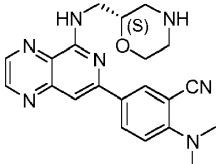
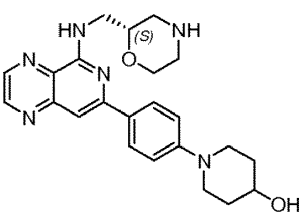
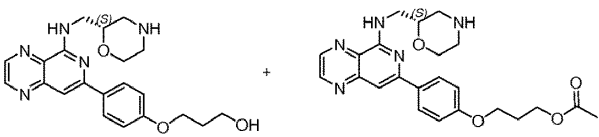
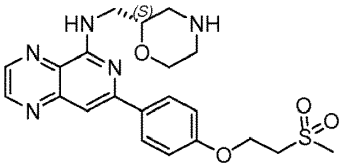
445	quiral 
446	
447	quiral 
448	quiral 
449	

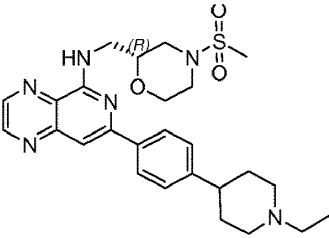
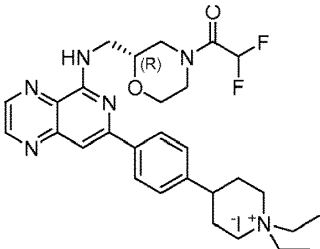
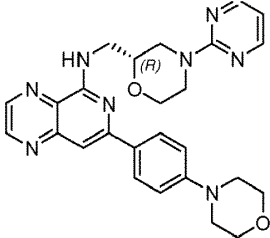
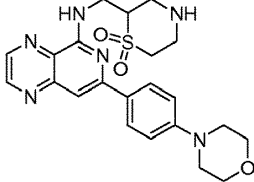
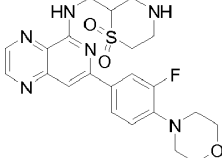
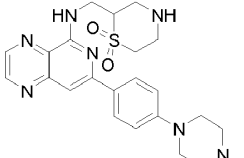
450	
451	
452	
453	
454	
455	

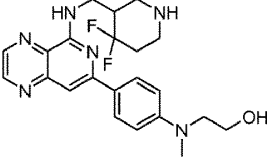
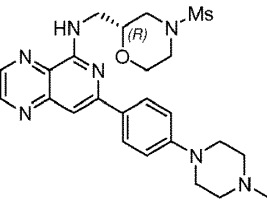
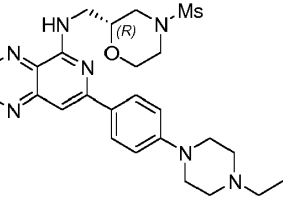
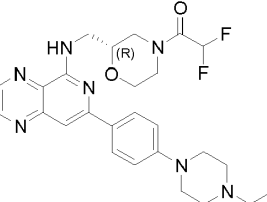
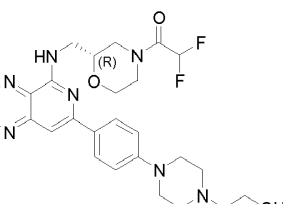
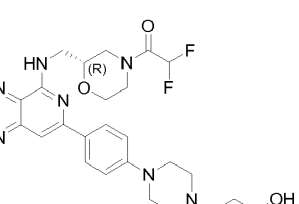
456	
457	
458	
459	
460	
461	

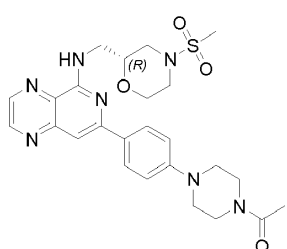
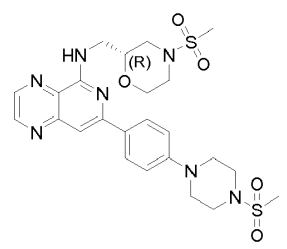
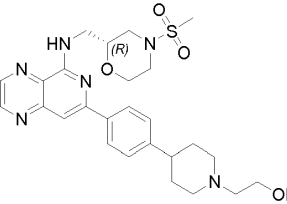
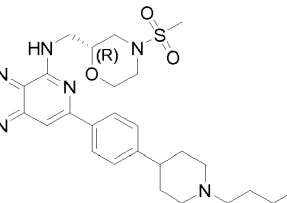
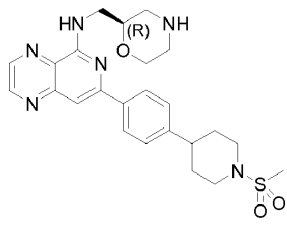
462	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4ncncc4n3C5CCN(CS(=O)(=O)C)CC5</chem>
463	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4ncncc4n3C5CCN(C)CC5C(=O)C(F)F</chem>
464	 <chem>CCN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4ncncc4n3C5CCN(C)CC5C(=O)C(F)F</chem>
465	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4ncncc4n3C5CCN(C)CC5C(=O)C(F)F</chem>
466	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3nc4ncncc4n3C5CCN(C)CC5C(=O)C(F)F</chem>

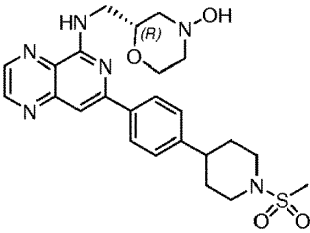
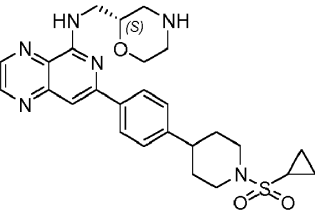
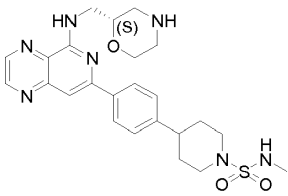
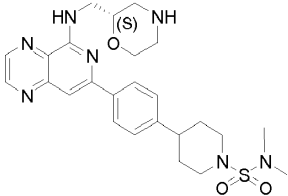
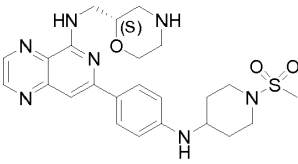
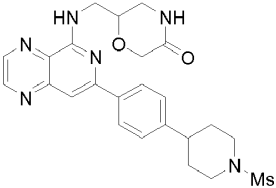
467	
468	
469	
470	
471	

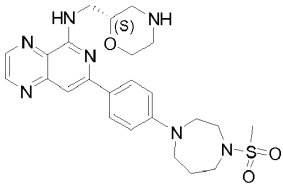
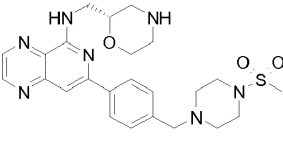
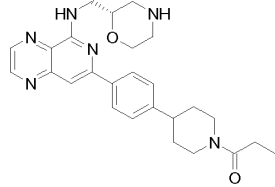
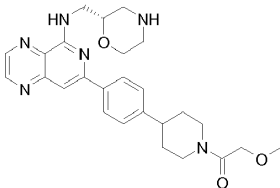
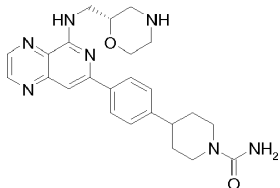
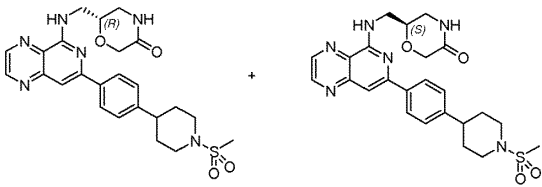
472	
473	
474	
475	
476, 477	
478	

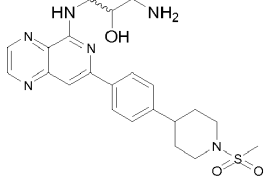
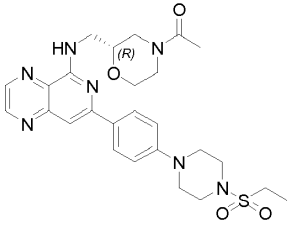
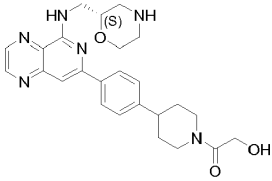
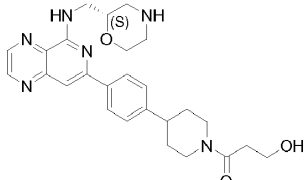
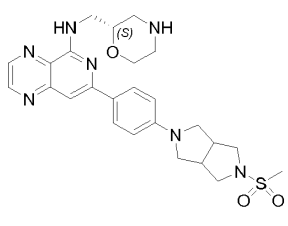
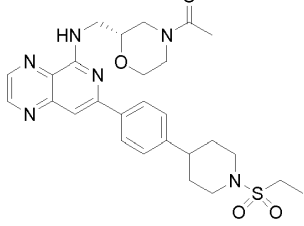
479	
480	
481	
482	
483	
484	

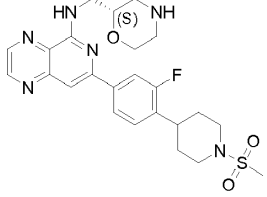
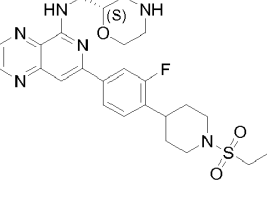
485	
486	
487	
488	
489	
490	

491	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3cc4ncnc4n3[C@@H]5OCCN(C5)S(=O)(=O)C</chem>
492	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3cc4ncnc4n3[C@@H]5OCCN(C5)S(=O)(=O)C</chem>
493	 <chem>OCN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3cc4ncnc4n3[C@@H]5OCCN(C5)S(=O)(=O)C</chem>
494	 <chem>OCN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3cc4ncnc4n3[C@@H]5OCCN(C5)S(=O)(=O)C</chem>
495	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3cc4ncnc4n3[C@@H]5OCCN(C5)S(=O)(=O)C</chem>

496	
497	
498	
499	
500	
501	

502	
503	
504	
505	
506	
507, 508	

509	
510	
511	
512	
513	
514	

515	
516	

o su mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 2. Una composición que comprende (i) al menos un compuesto de la reivindicación 1, o su mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (ii) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una mezcla racémica, enantiómero, diastereómero, tautómero o una mezcla de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una composición de la reivindicación 2 para uso como medicina.
- 10 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una mezcla racémica, enantiómero, diastereómero, tautómero, o una mezcla de los mismos, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por Syk, en donde la enfermedad mediada por Syk es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad alérgica, una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad autoinmune o citopenia.
- 15 5. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 4, en el que la enfermedad mediada por Syk es asma alérgica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, lupus eritematoso sistémico, linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, leucemia, síndrome mielodisplásico, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia o púrpura trombocitopénica idiopática.