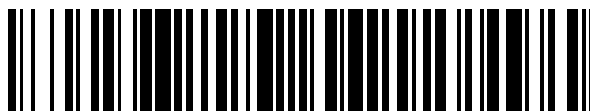


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 496**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 239/26	(2006.01)		
C07D 239/36	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 213/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2016 PCT/IB2016/054639**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021879**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2016 E 16756806 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3331863**

54 Título: **Compuestos novedosos como moduladores de ROR γ**

30 Prioridad:

03.08.2015 IN 2930MU2015

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

04.11.2020

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Chemin de la Combeta, 5
2300 La Chaux-de-Fonds, CH**

72 Inventor/es:

**DAS, SANJIB;
GHARAT, LAXMIKANT ATMARAM;
HARDE, RAJENDRA LAXMAN;
SHELKE, SANDEEP YADUNATH;
PARDESHI, SHAILESH RAMESH;
THOMAS, ABRAHAM;
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA;
SHAH, DAISY MANISH y
BAJPAI, MALINI**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 791 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos como moduladores de ROR γ

5 Campo técnico

La presente solicitud de patente está dirigida a compuestos novedosos que pueden ser útiles como moduladores del receptor gamma t huérfano relacionado con retinoides (ROR γ t).

10 Antecedentes de la invención

15 Los receptores huérfanos relacionados con retinoides (ROR) son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroides. La familia ROR consiste en tres miembros, ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), también conocidos como NR1F1, NR1F2 y NR1F3 respectivamente (y cada uno codificado por un gen separado RORA, RORB y RORC, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio A/B N-terminal, un dominio de unión a ADN, un dominio de bisagra y un dominio de unión al ligando. Cada gen de ROR genera varias isoformas que difieren solo en su dominio A/B N-terminal. Se han identificado dos isoformas de ROR γ , POR γ 1 y ROR γ t (también conocido como ROR γ 2).

20 ROR γ t es una forma truncada de ROR γ , que carece de los primeros 21 aminoácidos N-terminales y se expresa exclusivamente en células del linaje linfóide e inductores de tejido linfóide embrionario (Sun y col., Science, 2000, 288, 2369-2372; Eberl y col., Nat Immunol., 2004, 5: 64-73) en contraste con ROR γ que se expresa en múltiples tejidos (corazón, cerebro, riñón, pulmón, hígado y músculo).

25 ROR γ t ha sido identificado como un regulador clave de la diferenciación de células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T auxiliares que producen IL-17 y otras citocinas proinflamatorias y han demostrado tener funciones clave en varios modelos de enfermedades autoinmunitarias en ratón, incluida la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) y la artritis inducida por colágeno (CIA). Además, las células Th17 también se han asociado en la patología de una variedad de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios humanos, que incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y asma (Jetten y col., Nucl. Recept. Signal, 2009, 7: e003; Manel y col., Nat. Immunol., 2008, 9, 641-649). La patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias crónicas, incluida la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, surge de la ruptura de la tolerancia hacia los autoantígenos y el desarrollo de células T efectoras auto agresivas que se infiltran en los tejidos diana. Los estudios han demostrado que las células Th17 son uno de los impulsores importantes del proceso inflamatorio en la autoinmunidad específica de tejido (Steinman y col., J. Exp. Med., 2008, 205: 1517-1522; Leung y col., Cell. Mol. Immunol., 2010 7: 182-189). Las células Th17 se activan durante el proceso de la enfermedad y son responsables de reclutar otros tipos de células inflamatorias, especialmente neutrófilos, para mediar la patología en los tejidos diana (Korn y col., Annu. Rev. Immunol., 2009, 27: 485-517) y Se ha demostrado que ROR γ t juega un papel fundamental en las respuestas patogénicas de las células Th17 (Ivanov y col., Cell, 2006 126: 1121-1133). Los ratones deficientes en ROR γ t no muestran células Th17 y también dieron como resultado la mejora de EAE. La disrupción genética de ROR γ en un modelo de colitis en ratón también evitó el desarrollo de colitis (Buonocore y col., Nature, 2010, 464: 1371-1375). El papel de ROR γ t en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias ha sido bien documentado en la literatura. (Jetten y col., Adv. Dev. Biol., 2006, 16: 313-355; Meier y col. Immunity, 2007, 26: 643-654; Aloisi y col., Nat. Rev. Immunol., 2006, 6: 205-217; Jager y col., J. Immunol., 2009, 183: 7169-7177; Serafmi y col., Brain Pathol., 2004, 14: 164-174; Magliozzi y col., Brain, 2007, 130: 1089-1104; Barnes y col., Nat. Rev. Immunol., 2008, 8: 183-192).

50 Además, también se muestra que ROR γ t desempeña un papel fundamental en otras células diferentes de las Th17, como los mastocitos (Hueber y col., J Immunol., 2010, 184: 3336-3340). La expresión de ROR γ t y la secreción de citocinas tipo Th17 también se ha informado en células T NK (Eberl y col., Nat. Immunol., 2004, 5: 64-73) y células T gamma-delta (Sutton y col., Nat. Immunol., 2009, 31: 331-341; Louten y col., J Allergy Clin. Immunol., 2009, 123: 1004-1011), lo que sugiere una función importante para ROR γ t en estas células.

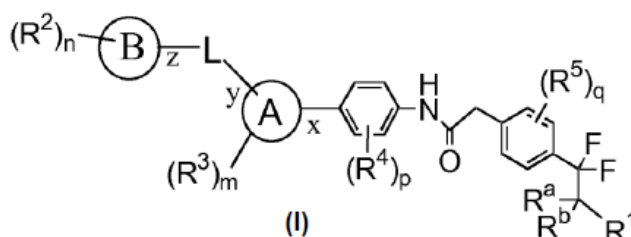
55 Las publicaciones PCT núms. WO 2012/139775, WO 2012/027965, WO 2012/028100, WO 2012/100732, WO 2012/100734, WO2012/064744, WO 2013/171729 y WO 2015/008234 describen compuestos heterocíclicos que son moduladores de la actividad del receptor gamma huérfano relacionado con retinoides (ROR γ).

En vista de lo anterior, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos que modulen la actividad de ROR γ t y que, por lo tanto, proporcionen nuevos métodos para tratar enfermedades o afecciones asociadas con la modulación de ROR γ t.

60 La presente solicitud está dirigida a compuestos que son moduladores del receptor ROR γ t.

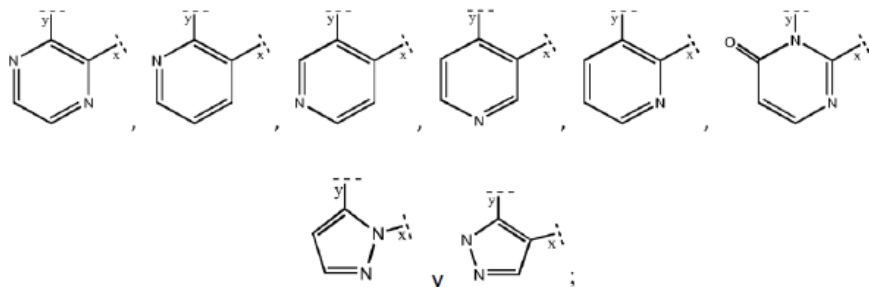
Resumen de la invención

65 En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

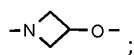


o un tautómero del mismo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

15 el anillo A se selecciona de



el anillo B se selecciona de C₃₋₆cicloalquilo, C₆₋₁₄arilo, heterociclilo de 3-15 miembros y heteroarilo de 5-14 miembros; L está ausente o es $y^*-X-(CR^xR^y)_{t-z}$; X se selecciona de O, NR^{x1} y



cada uno de x, y y z representa un punto de unión;

R¹ se selecciona de hidroxilo, C₁₋₈alquilo y C₁₋₈alcoxi;

40 cada aparición de R² se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, C₁₋₈alquilo, C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alcoxi, hidroxilC₁₋₈alquilo, C(O)C₁₋₈alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C(O)C₃₋₆cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 5 miembros;

45 cada aparición de R³ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

45 cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

45 cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C₁₋₈alquilo;

50 R^x y R^y que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₈alquilo y hidroxilC₁₋₈alquilo; o R^x y R^y junto con el átomo de carbono al que se unen, forma un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{x1} se selecciona de hidrógeno o C₁₋₈alquilo;

'n' es 0, 1, 2 o 3;

'm' es 0, 1 o 2;

'p' es 0, 1 o 2;

'q' es 0, 1, 2 o 3 y

't' es 0, 1, 2 o 3.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden involucrar una o más modalidades. Las modalidades de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) como se describe a continuación. Se debe entender que las modalidades siguientes son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las modalidades definidas en el presente documento pueden usarse independientemente o junto con cualquier definición y cualquier otra modalidad definida en el presente documento.

65 Así, la invención contempla todas las combinaciones y permutaciones posibles de las diversas modalidades descritas independientemente. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente en

donde L está ausente (de acuerdo con una modalidad definida anteriormente), R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi (de acuerdo con otra modalidad definida anteriormente) y 'p' es 0 (de acuerdo con aun otra modalidad definida anteriormente).

De acuerdo con una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que el anillo B es C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), C₆₋₁₄arilo (por ejemplo, fenilo), heterociclilo de 3-15 miembros (por ejemplo 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo) o heteroarilo de 5-14 miembros (por ejemplo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo).

De acuerdo con otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que el anillo B es ciclohexilo, fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

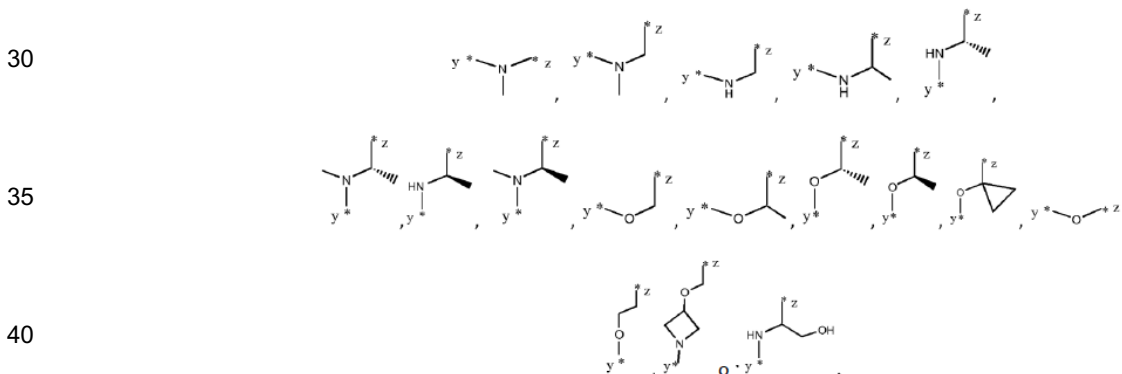
De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L está ausente.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L es y^{*}-X-(CR^xR^y)_{t-z} y 't' es 0.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L es y^{*}-X-(CR^xR^y)_{t-z} y 't' es 1. En esta modalidad, R^x es hidrógeno y R^y es hidrógeno, metilo o hidroximetilo o R^x y R^y forman juntos un anillo ciclopropilo.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L es y^{*}-X-(CR^xR^y)_{t-z} y 't' es 2. En esta modalidad, R^x y R^y son hidrógeno.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que L es



De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R¹ es hidroxilo, C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo) o C₁₋₈alcoxi (por ejemplo, metoxi).

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que cada R² es ciano, halógeno (por ejemplo F o Cl), C₁₋₈alquilo (por ejemplo metilo o etilo), C₁₋₈alcoxi (por ejemplo metoxi), C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo (por ejemplo metoxietilo), haloC₁₋₈alquilo (por ejemplo trifluorometilo), C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo), C(O)C₁₋₈alquilo (por ejemplo C(O)metilo), C(O)C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo C(O)ciclopropilo) o anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros (por ejemplo oxetan-3-ilo).

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que cada R² es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, ciclopropilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en cada uno de los cuales R² es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, ciclopropilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo y 'n' es 1 o 2.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que cada R³ es C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo o *tert.* butilo) o haloC₁₋₈alquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que cada R³ es metilo, *tert*-butilo o trifluorometilo.

5 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R³ es metilo, *tert*-butilo o trifluorometilo y 'm' es 1.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R⁴ es halógeno (por ejemplo. F o Cl).

10 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R⁴ es F.

De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R⁴ es F y p es 1.

15 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o C₁₋₈alquilo (por ejemplo. metilo).

20 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o metilo.

De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R^a y R^b son hidrógeno.

25 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R^a es hidrógeno y R^b es C₁₋₈alquilo (por ejemplo. metilo).

De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R^a es hidrógeno y R^b es metilo.

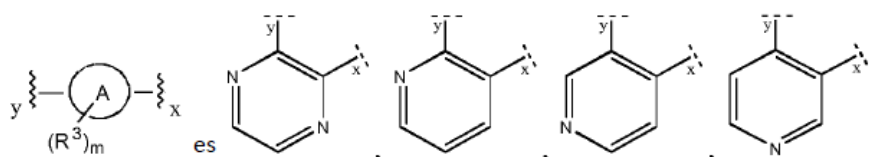
30 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R¹ es metilo; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.

De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R¹ es metoxi; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.

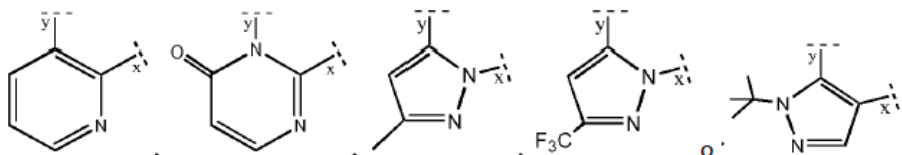
35 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que R¹ es hidroxil; R^a es hidrógeno y R^b es metilo.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que

40

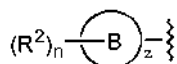


50



De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que

60



65 es ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-acetil-2-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-

ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo.

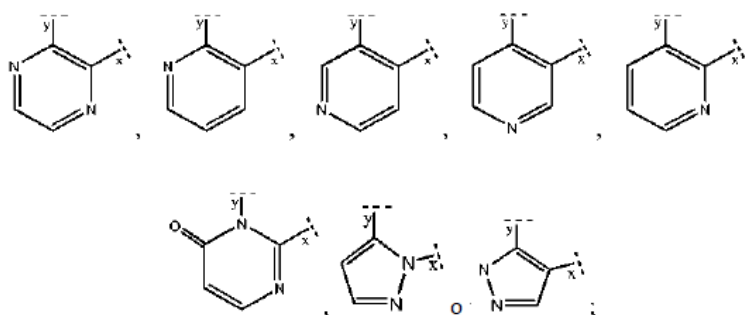
5 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que 'n' es 0, 1 o 2.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que 'm' es 0 o 1.

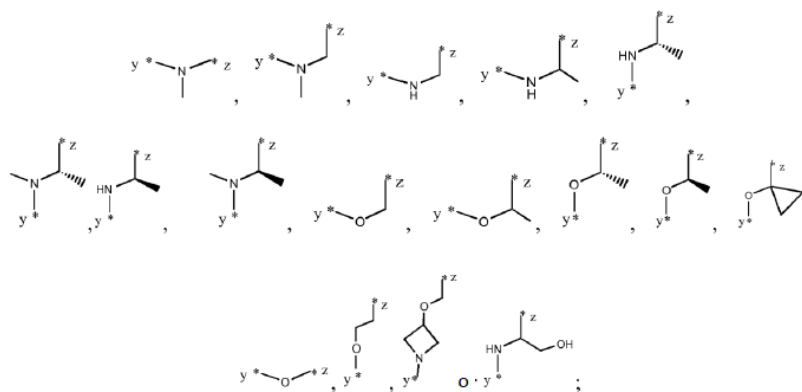
10 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que 'p' es 0 o 1.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que 'q' es 0.

15 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que el anillo A es



30 El anillo B es ciclohexilo, fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo;
L está ausente o es



55 R^1 es hidroxilo, metilo o metoxi;
 R^2 es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, ciclopropilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo;

R^3 es metilo, *tert.* butilo o trifluorometilo;

R^4 es F;

R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno o metilo;

60 'n' es 0, 1 o 2;

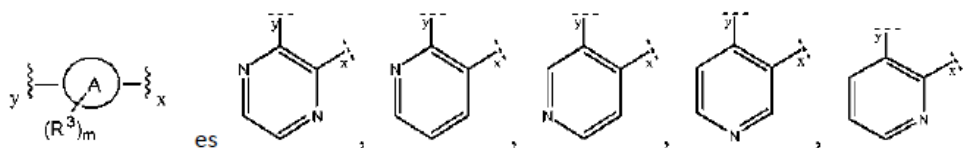
'm' es 0 o 1;

'p' es 0 o 1; y

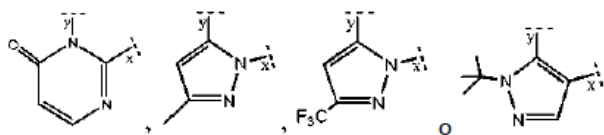
'q' es 0.

65 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en los que

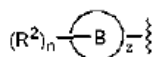
5



10



15



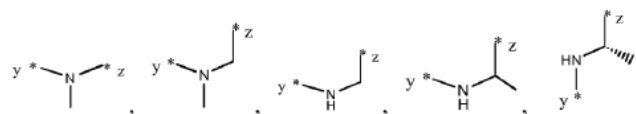
20

es ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-acetil-2-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo;

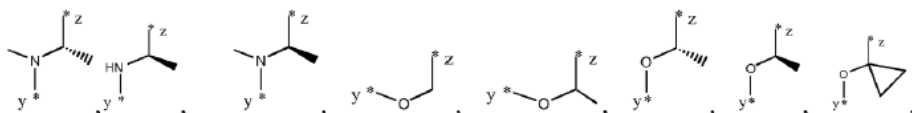
25

L está ausente o es

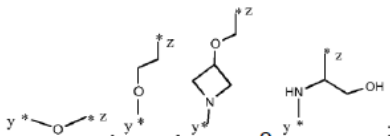
30



35



40



45

R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi;
 R⁴ es F;
 R^a es hidrógeno;
 R^b es hidrógeno o metilo;
 'p' es 0 o 1; y
 'q' es 0.

50

De acuerdo con una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I) con un valor IC₅₀ de menos de 1000 nM, preferentemente de menos de 500 nM, con mayor preferencia de menos de 100 nM, con respecto a actividad RORγt.

55

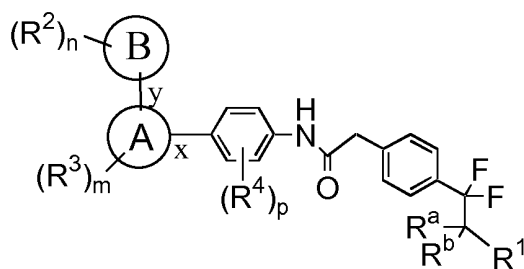
Modalidades adicionales con relación a los grupos anillo A, anillo B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, R^b, n, m, p y q (y grupos definidos en la presente) se describen de ahora en adelante en ralción con los compuestos de fórmula (II), o compuestos de fórmula (III). Se debe entender que estas modalidades no se limitan al uso junto con la fórmula (II) o (III), sino que se aplican independiente e individualmente a los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, en una modalidad descrita de ahora en adelante, la invención proporciona específicamente compuestos de fórmula (II) o (III) en los que 'm' es 0 o 1 y consecuentemente se proporciona además un compuesto de fórmula (I) en el que 'm' es 0 o 1.

60

La invención proporciona además un compuesto de fórmula (II), que es una modalidad de un compuesto de fórmula (I).

65

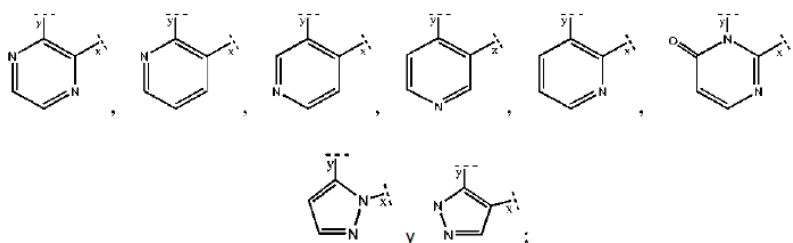
En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II)

o un tautómere del mismo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona de



el anillo B se selecciona de C₃₋₆cicloalquilo, C₆₋₁₄arilo, heterociclilo de 3-15 miembros y heteroarilo de 5-14 miembros; cada uno de x y y representa un punto de unión;

R¹ se selecciona de hidroxilo, C₁₋₈alquilo y C₁₋₈alcoxi;

cada aparición de R² se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, C₁₋₈alquilo, C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alcoxi, hidroxilC₁₋₈alquilo, C(O)C₁₋₈alquilo, C₃₋₆cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 5 miembros;

cada aparición de R³ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

R^a y R^b, pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C₁₋₈alquilo;

'n' es 0, 1, 2 o 3;

'm' es 0, 1 o 2; y

'p' es 0, 1 o 2.

Los compuestos de fórmula (II) pueden involucrar una o más modalidades. Se debe entender que las modalidades siguientes son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las modalidades definidas en el presente documento pueden usarse independientemente o junto con cualquier definición, o cualquier otra modalidad definida en el presente documento. Así, la invención contempla todas las combinaciones y permutaciones posibles de las diversas modalidades descritas independientemente. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) como se definió anteriormente en donde R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi (de acuerdo con una modalidad definida anteriormente), R^a es hidrógeno (de acuerdo con otra modalidad definida anteriormente) y 'm' es 0 o 1 (de acuerdo con aun otra modalidad definida anteriormente).

De acuerdo con una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que el anillo B es C₆₋₁₄arilo (por ejemplo, fenilo), heterociclilo de 3-15 miembros (por ejemplo 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo) o heteroarilo de 5-14 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo).

De acuerdo con otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que el anillo B es fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

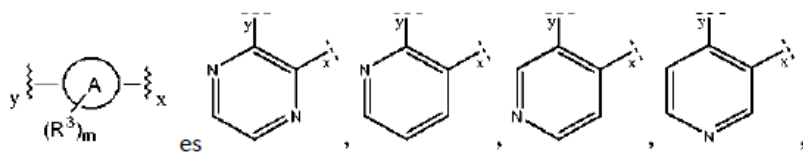
De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R¹ es hidroxilo, C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo) o C₁₋₈alcoxi (por ejemplo, metoxi).

- De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi.
- 5 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que cada R² es ciano, halógeno (por ejemplo F o Cl), C₁₋₈alquilo (por ejemplo metilo o etilo), C₁₋₈alcoxi (por ejemplo metoxi), C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo (por ejemplo metoxietilo), haloC₁₋₈alquilo (por ejemplo trifluorometilo), C(O)C₁₋₈alquilo (por ejemplo C(O)metilo), C(O)C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo C(O)ciclo-propilo) o anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros (por ejemplo oxetan-3-ilo).
- 10 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que cada R² es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo.
- 15 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en cada uno de los cuales R² es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo, y 'n' es 1 o 2.
- 20 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que cada R³ es C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo o *tert*-butilo) o haloC₁₋₈alquilo (por ejemplo, trifluorometilo).
- De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que cada R³ es metilo, *tert*-butilo o trifluorometilo y 'm' es 1.
- 25 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R⁴ es halógeno (por ejemplo, F o Cl).
- De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R⁴ es F.
- 30 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R⁴ es F y 'p' es 1.
- 35 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo).
- De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o metilo.
- 40 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R^a y R^b son hidrógeno.
- De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R^a es hidrógeno y R^b es C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo).
- 45 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R^a es hidrógeno y R^b es metilo.
- De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R¹ es metilo; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.
- 50 De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R¹ es metoxi; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.
- De acuerdo con aun otra modalidad se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que R¹ es hidroxil; R^a es hidrógeno y R^b es metilo.
- 55 De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que

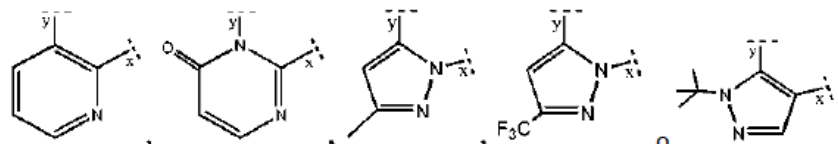
60

65

5



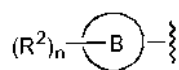
10



15

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que

20



25

es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-acetil-2-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-(oxetan-3-ilo)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo.

30

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que 'n' es 0, 1 o 2.

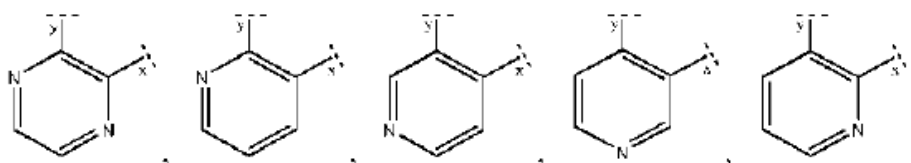
35

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que 'm' es 0 o 1.

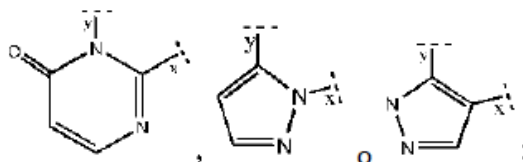
40

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que 'p' es 0 o 1.

45



50



55

el anillo B es fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo;

R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi;

R² es ciano, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, metoxietilo, trifluorometilo, C(O)metilo, C(O)ciclopropilo o oxetan-3-ilo;

R³ es metilo, *tert.* butilo o trifluorometilo;

60

R⁴ es F;

R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno o metilo;

'n' es 0, 1 o 2;

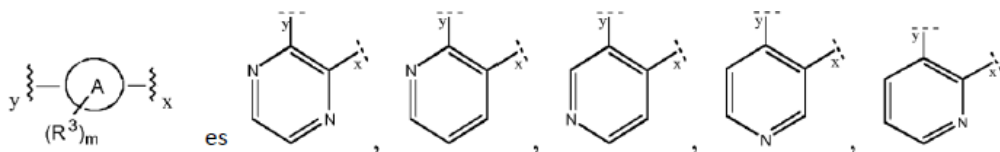
'm' es 0 o 1; y

65

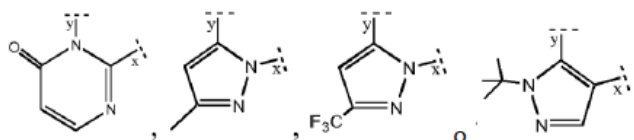
'p' es 0 o 1.

De acuerdo con aun otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II), en los que

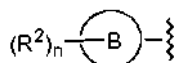
5



10



15



20

es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-acetil-2-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-(oxetan-3-ilo)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo;

25

R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi;

R⁴ es F;

R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno o metilo; y

30

'p' es 0 o 1.

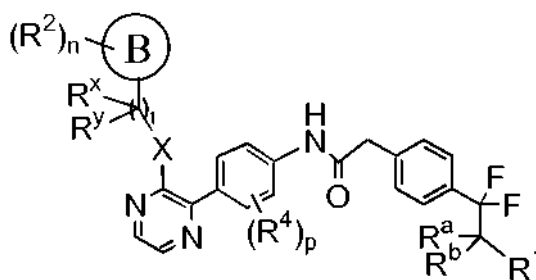
De acuerdo con una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II) con un valor de IC₅₀ de menos de 1000 nM, preferentemente de menos de 500 nM, con mayor preferencia de menos de 100 nM, con respecto a actividad ROR γ t.

35

La descripción proporciona además un compuesto de fórmula (III), que es una modalidad de un compuesto de fórmula (I).

En consecuencia, la descripción proporciona un compuesto de fórmula (III)

40



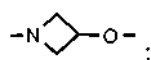
(III)

55

o a tautómero del mismo, a estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo B se selecciona de C₃₋₆cicloalquilo, C₆₋₁₄arilo, heterociclilo de 3-15 miembros y heteroarilo de 5-14 miembros; X se selecciona de -O-, -NR^{x1}- y

60



R¹ se selecciona de hidroxilo, C₁₋₈alquilo y C₁₋₈alcoxi;

cada aparición de R² se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, C₁₋₈alquilo, C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alquilo, haloC₁₋₈alcoxi, hidroxilC₁₋₈alquilo, C(O)C₁₋₈alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C(O)C₃₋₆cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 5 miembros;

65

cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈alquilo; haloC₁₋₈alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C₁₋₈alquilo;

5 R^x y R^y que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₈alquilo y hidroxiC₁₋₈alquilo; o R^x y R^y junto con el átomo de carbono al que se unen, forma un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{x1} se selecciona de hidrógeno o C₁₋₈alquilo;

'n' es 0, 1, 2 o 3;

'p' es 0, 1 o 2; y

10 't' es 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula (III) pueden involucrar una o más modalidades de la descripción. Se debe entender que las modalidades siguientes son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las modalidades definidas en el presente documento pueden usarse independientemente o junto con cualquier definición, o cualquier otra modalidad definida en el presente documento. Así, la invención contempla todas las combinaciones y permutaciones posibles de las diversas modalidades descritas independientemente. Por ejemplo, la descripción proporciona compuestos de fórmula (III) como se definió anteriormente en donde X es O (de acuerdo con una modalidad definida anteriormente), R¹ es hidroxil o metilo (de acuerdo con otra modalidad definida anteriormente) y 'n' es 0, 1 o 2 (de acuerdo con aun otra modalidad definida anteriormente).

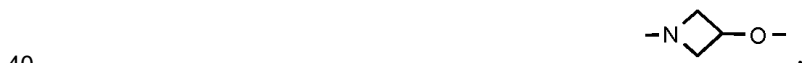
De acuerdo con una modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que el anillo B es C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), C₆₋₁₄arilo (por ejemplo, fenilo), heterociclilo de 3-15 miembros (por ejemplo, piperazinilo) o heteroarilo de 5-14 miembros (por ejemplo, isoxazolilo o tiazolilo).

De acuerdo con otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que el anillo B es ciclohexilo, fenilo, piperazinilo, isoxazolilo o tiazolilo.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que X es O.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que X es NR^{x1}. En esta modalidad NR^{x1} es hidrógeno o metilo.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que X es -O-, -NH-, -N(CH₃)- o



De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R^x es hidrógeno; R^y es hidrógeno; y t es 1 o 2.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R^x es hidrógeno; R^y es metilo o hidroximetilo; o R^x y R^y junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo ciclopropilo; y 't' es 1.

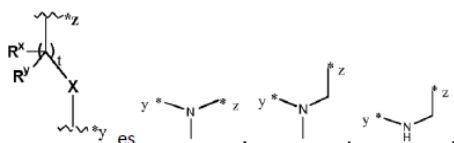
De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que

55

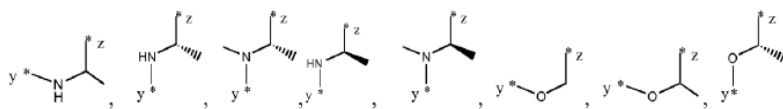
60

65

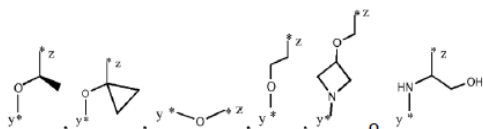
5



10



15



20

en donde y y z representa punto de unión.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R¹ es hidroxil o C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo).

25

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R¹ es hidroxil o metilo.

30

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que cada R² es halógeno (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo) o C₃₋₆cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que cada R² es F, Cl, metilo o ciclopropilo.

35

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que cada R² es F, Cl, metilo o ciclopropilo y 'n' es 1 o 2.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R⁴ es halógeno (por ejemplo, F o Cl).

40

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R⁴ es F.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R⁴ es F y 'p' es 1.

45

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo).

50

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno o metilo.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R^a y R^b son hidrógeno.

55

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R^a es hidrógeno y R^b es C₁₋₈alquilo (por ejemplo, metilo).

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R^a es hidrógeno y R^b es metilo.

60

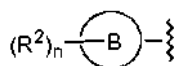
De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R¹ es metilo; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.

65

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R¹ es metoxi; R^a es hidrógeno y R^b es hidrógeno.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que R¹ es hidroxilo; R^a es hidrógeno y R^b es metilo.

5 De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que

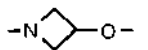


es ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo o 4-metiltiazol-5-ilo.

15 De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que 'n' es 0, 1 o 2.

De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que

20 El anillo B es ciclohexilo, fenilo, piperazinilo, isoxazolilo o tiazolilo;
X es -O-, -NH-, -N(CH₃)- o



R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi;
R² es F, Cl, metilo o ciclopropilo;

R⁴ es F;

30 R^a es hidrógeno;

R^b es hidrógeno o metilo;

R^x es hidrógeno; R^y es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; o R^x y R^y forman juntos un anillo ciclopropilo;

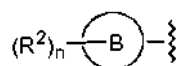
'n' es 0, 1 o 2;

'p' es 0 o 1; y

35 't' es 0, 1 o 2.

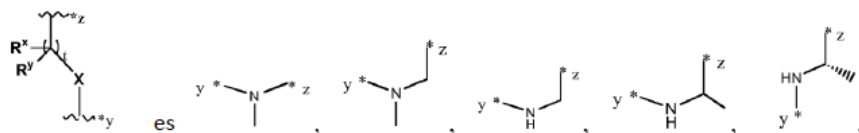
De acuerdo con aun otra modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III), en los que

40

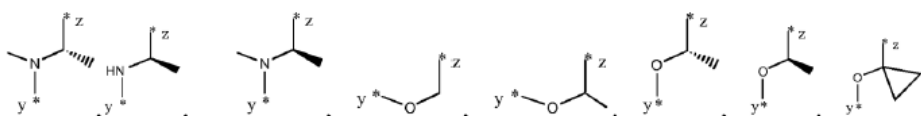


45 es ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo o 4-metiltiazol-5-ilo;

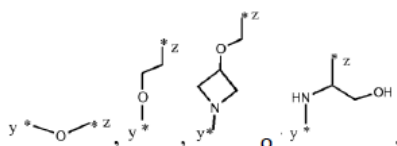
50



55



60



65

y z representa punto de unión;
 R¹ es hidroxilo, metilo o metoxi;
 R⁴ es F;
 R^a es hidrógeno;
 R^b es hidrógeno o metilo; y
 'p' es 0 o 1.

De acuerdo con una modalidad de la descripción, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (III) con un valor de IC₅₀ de menos de 1000 nM, preferentemente menos de 500 nM, con mayor preferencia menos de 100 nM, con respecto a la actividad de ROR γ t.

Los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos en los Ejemplos 1-99. Debe entenderse que las fórmulas (I), (II) y (III) abarcan estructuralmente todos los isómeros geométricos, estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros, *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente descripción.

La presente solicitud proporciona, además, una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad con eficacia terapéutica de al menos un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden asociarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (como un vehículo o un diluyente) o diluirse con un vehículo, o encerrarse dentro de un vehículo que puede estar en forma de tableta, cápsula, bolsita, papel u otro envase.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para inhibir la actividad de ROR γ t. Por lo tanto, la presente invención proporciona además un método para inhibir ROR γ t en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos descritos en el presente documento en una cantidad eficaz para causar la inhibición de dicho receptor.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionados de una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, trastorno respiratorio, dolor y cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en este documento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tos, dolor, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor agudo, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, colitis, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (iodo).

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono (es decir, C₁₋₈ alquilo), y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, tal como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término "C₁₋₈ alquilo" se refiere a una cadena alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. El término "C₁₋₄ alquilo" se refiere a una cadena alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

El término "alcoxi" denota un grupo alquilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula (por ejemplo, C₁₋₈ alcoxi). Ejemplos representativos de tales grupos son -OCH₃ y -OC₂H₅. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

El término "haloalquilo" se refiere a al menos un grupo halo (seleccionado de F, Cl, Br o I), unido a un grupo alquilo como se definió anteriormente (es decir, haloC₁₋₈ alquilo). Los ejemplos de tales grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. El término "haloC₁₋₈ alquilo" se refiere a al menos un grupo halo unido a una cadena de alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.

- 5 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno (es decir, haloC₁₋₈ alcoxi). Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi y 1-bromoetoxi. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos haloalcoxi descritos en este documento pueden ser de cadena lineal o ramificada.
- 10 El término "hidroxiC₁₋₈ alquilo" se refiere a un grupo C₁₋₈ alquilo como se definió anteriormente en donde uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono están reemplazados por grupos hidroxilo (es decir, hidroxi C₁₋₄ alquilo). Los ejemplos de restos hidroxiC₁₋₈ alquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂OH y -C₂H₄OH.
- 15 El término "C₁₋₈ alcoxiC₁₋₈ alquilo" se refiere a un grupo C₁₋₈ alquilo como se definió anteriormente en donde uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se sustituyen por un grupo alcoxi como se definió anteriormente. Ejemplos de restos C₁₋₈ alcoxiC₁₋₈ alquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂OCH₃ y -C₂H₄OCH₃.
- 20 El término "cicloalquilo" denota un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono (es decir, C₃₋₁₂ cicloalquilo). Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaptilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. El término "C₃₋₆ cicloalquilo" se refiere al anillo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "C₃₋₆ cicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- 25 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo (por ejemplo, C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₈alquilo). El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.
- 30 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono (es decir, C₆₋₁₄ arilo), que incluye sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaptilo, indanilo y bifenilo.
- 35 El término "anillo heterocíclico" o "heterociclilo" a menos que se especifique de cualquier otra manera se refiere a un radical de anillo no aromático, sustituido o no sustituido, de 3 a 15 miembros (es decir, heterociclilo de 3 a 15 miembros) que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. El radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; también, a menos que la definición restrinja lo contrario, el anillo heterocíclico o el heterociclilo pueden contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a azepinilo, azetidino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, cromanilo, dioxolanilo, dioxafosfolanilo, decahidroisoquinolilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo o tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido y tiamorfolinilsulfona. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- 40 El término "heteroarilo", a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S (es decir, heteroarilo de 5 a 14 miembros). El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales radicales de anillo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazoilo, tienilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzopiranilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizínilo, acridinilo, fenazinilo y falazinilo.
- 45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de *N*-metilglucamina y amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato,

fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triioduro y valerato. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, mangamoso, potasio, sodio y zinc.

5 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predisuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (b) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de esta; o (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar una regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluidos gatos y perros) y animales no domésticos (como de vida silvestre).

15 Una "cantidad con eficacia terapéutica" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad con eficacia terapéutica" variará según el compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, el estado físico y la capacidad de respuesta del sujeto a tratar.

20 Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separar los diastereómeros y convertir (por ejemplo, hidrolizar) los diastereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en IUPAC 1974.

Composiciones farmacéuticas

35 Los compuestos de la invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más compuestos descritos en este documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, los excipientes farmacéuticamente aceptables están aprobados por las autoridades reguladoras o generalmente se consideran seguros para uso humano o animal. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, vehículos, diluyentes, deslizantes y lubricantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, polímeros, agentes gelificantes, agentes viscosificantes, disolventes y similares.

45 Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de maní, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico, alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno.

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, tampones, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes o cualquier combinación de los anteriores.

55 La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo mediante el uso de cualquiera de las vías de administración, tal como oral o parenteral. La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo de la solicitud de patente al sitio de acción apropiado o deseado.

Métodos de tratamiento

60 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles porque inhiben la actividad del receptor gamma huérfano relacionado con retinoides, particularmente el receptor gamma t huérfano relacionado con retinoides (ROR γ t), es decir, previenen, inhiben o suprimen la acción de ROR γ t, y/o pueden provocar un efecto modulador de ROR γ t. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de aquellas afecciones en las que la inhibición de la actividad de ROR gamma, y particularmente ROR γ t, es beneficiosa.

65 Los compuestos de la presente solicitud de patente son moduladores de ROR γ t y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por ROR γ t. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas

de esta invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias mediadas por RORyt.

5 Los expertos en la técnica entenderán que el término "enfermedades autoinmunitarias" se refiere a una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca y destruye por error el tejido corporal sano. Un trastorno autoinmunitario puede provocar la destrucción de uno o más tipos de tejido corporal, el crecimiento anormal de un órgano y cambios en la función del órgano. Un trastorno autoinmunitario puede afectar uno o más tipos de órganos o tejidos que incluyen, entre otros, vasos sanguíneos, tejidos conectivos, glándulas endocrinas como la tiroides o el páncreas, articulaciones, músculos, glóbulos rojos y piel. Los ejemplos de trastornos autoinmunitarios (o relacionados con la autoinmunidad) incluyen
 10 esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, dermatitis atópica, neuritis óptica, trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes tipo I, neuromielitis óptica, miastenia gravis, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, artritis psoriásica, enfermedad de Gaves, alergia, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, leishmaniasis de la mucosa, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, miastenia gravis, artritis reactiva, enfermedad celíaca - esprúe (enteropatía sensible al gluten), enfermedad de Graves, timopoyesis y lupus.

20 Los compuestos de la presente solicitud de patente también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación. Los expertos en la técnica entenderán que el término "inflamación" incluye cualquier afección caracterizada por una respuesta de protección localizada o sistémica, que puede ser provocada por trauma físico, infección, enfermedades crónicas y/o reacciones químicas y/o fisiológicas a estímulos externos (por ejemplo, como parte de una respuesta alérgica). Cualquier respuesta de este tipo, que puede servir para destruir, diluir o secuestrar tanto el agente nocivo como el tejido lesionado, puede manifestarse, por ejemplo, por calor, hinchazón, dolor, enrojecimiento, dilatación de los vasos sanguíneos y/o
 25 aumento del flujo sanguíneo, invasión de la zona afectada por blanco.

El término "inflamación" también se entiende que incluye cualquier enfermedad, trastorno o afección inflamatorias per se, cualquier afección que tenga un componente inflamatorio asociado, y/o cualquier afección caracterizada por la inflamación como síntoma, que incluye, entre otras, reacciones inmunitarias agudas, crónicas, ulcerosas, específicas, alérgicas, por
 30 infección por agentes patógenos, debido a hipersensibilidad, entrada de cuerpos extraños, lesiones físicas e inflamación necrótica, y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la técnica. Por lo tanto, el término incluye, además, para los fines de la presente solicitud de patente, dolor inflamatorio, dolor en general y/o fiebre.

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de artritis, que incluye, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis séptica, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico y artritis juvenil, osteoartritis, artritis inducida por colágeno (CIA) y otras afecciones artríticas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos respiratorios que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo y tos.

40 Otros trastornos respiratorios incluyen, pero no se limitan a, bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias, nasoparyngitis aguda, sinusitis aguda y crónica, sinusitis maxilar, faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueitis, epiglotitis, laringotraqueobronquitis, enfermedad crónica de amígdalas y adenoides, hipertrofia de amígdalas y adenoides, absceso periamigdalino, rinitis, absceso o úlcera y nariz, neumonía, neumonía viral y bacteriana, bronconeumonía, gripe, alveolitis alérgica extrínseca, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, asbestosis, neumoconiosis, neumopatía, afecciones respiratorias debidas a humos químicos, vapores y otros agentes externos, enfisema, pleuritis, neumotórax, absceso de pulmón y mediastino, congestión pulmonar e hipóstasis, fibrosis pulmonar postinflamatoria, otra neumonopatía alveolar y parietoalveolar, alveolitis fibrosante idiopática, síndrome de Hamman-Rich, atelectasia, ARDS, insuficiencia respiratoria aguda y mediastinitis.

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, además, para el tratamiento de afecciones con dolor. El dolor puede ser agudo o crónico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor artrítico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor por cáncer, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesión postraumática o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

60 Los compuestos de la presente invención pueden usarse además para el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como, pero sin limitación, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, colitis ulcerosa, cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS con diarrea dominante y dolor asociado con la distensión gastrointestinal.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y el dolor asociado con el cáncer. Dichos cánceres incluyen, por ejemplo, mieloma múltiple y enfermedad ósea asociada con mieloma múltiple, melanoma, meduloblastoma, leucemia mielógena aguda (LMA), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, carcinoma de vejiga y cáncer de colon.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en un tratamiento de enfermedad, trastorno, síndrome o afección seleccionado del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tos, dolor, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor agudo, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, colitis, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

5

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto (particularmente un ser humano) que lo necesite.

10

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RORyt.

15

Los compuestos de la invención son eficaces tanto en el tratamiento terapéutico como profiláctico de las afecciones mencionadas anteriormente. Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada puede variar con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno.

La dosificación diaria del compuesto de la invención administrado puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

20

Métodos generales de preparación

25

Los compuestos, descritos en el presente documento, incluidos los de fórmula general (Ia), (Ib) y (II), intermediarios y ejemplos específicos se preparan a través de los métodos sintéticos como se representa en los Esquemas 1 a 14. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, reactivos de acoplamiento, disolventes, etc. específicos, se entiende que se pueden usar otros ácidos, bases, reactivos, reactivos de acoplamiento, disolventes, etc. y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las modificaciones a las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de estas, se consideran como parte de la presente invención. Los compuestos obtenidos mediante el uso de las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos se pueden purificar mediante el uso de cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización o gel de sílice o cromatografía en columna de alúmina mediante el uso de diferentes disolventes en proporciones adecuadas. Todos los isómeros geométricos y estereoisómeros posibles están previstos dentro del alcance de esta invención.

35

Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente o se prepararon mediante métodos conocidos en la técnica por parte de los expertos en la materia o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los intermediarios y compuestos de la presente invención pueden prepararse a través de los esquemas de reacción de la siguiente manera. En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y escisión de grupos protectores, etc., siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica.

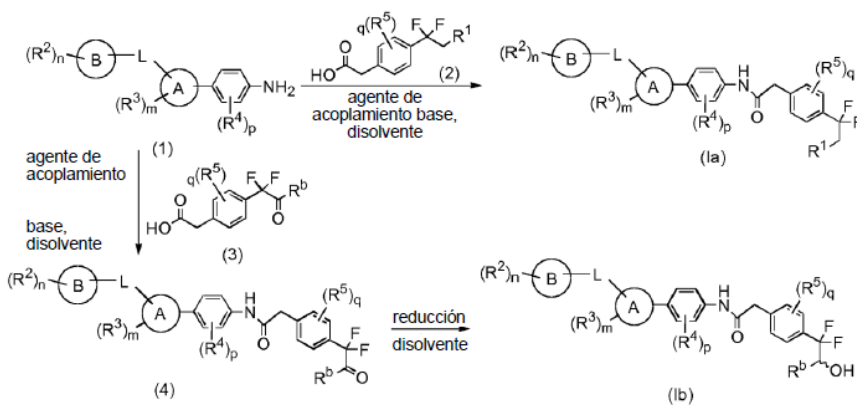
40

Un enfoque general para la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) (en donde el anillo A y el anillo B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^b, 'n', 'm', 'p' y 'q', tal como se definen en la descripción general) se representan en el esquema de síntesis 1.

45

Esquema de síntesis 1

50



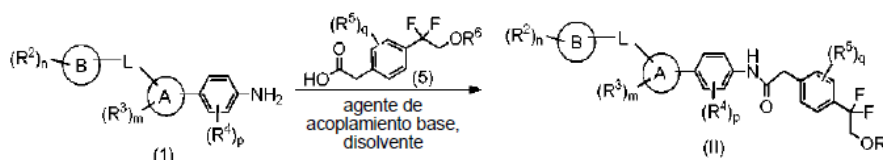
60

65

El acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula (1) con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (2) en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento adecuados y una base produce el compuesto de fórmula (1a). El (los) agente(s) de acoplamiento adecuado(s) utilizado(s) en la reacción puede(n) ser 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), anhídrido propilfosfónico (T₃P), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o (1-[bis(dimetilamino) metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo [4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato) (HATU). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser Et₃N, DIPEA, piridina o DMAP. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF o una combinación de estos. Alternativamente, el acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula (1) con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (3) en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento adecuados y una base adecuada proporciona el compuesto de amida de fórmula (4). La reducción del grupo cetona del compuesto de fórmula (4) mediante el uso de un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado produce el correspondiente compuesto hidroxílico racémico de fórmula (1b). El agente reductor adecuado usado en la reacción puede ser borohidruro de sodio y el disolvente adecuado puede ser metanol o THF de combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación de compuestos de fórmula general (II) (en donde el anillo A, el anillo B, L, R², R³, R⁴, R⁵, 'n', 'm', 'q' y 'p' son como se definen en la descripción general y R⁶ es C₁₋₈ alquilo) se representa en el esquema de síntesis 2.

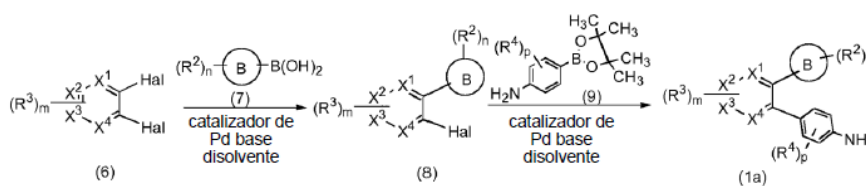
Esquema de síntesis 2



El acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula (1) con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (5) en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento y una base adecuados produce el compuesto de fórmula (II). El agente de acoplamiento adecuado usado en la reacción puede ser anhídrido propilfosfónico (T₃P) o HATU. La base adecuada utilizada puede ser DIPEA, piridina o DMAP. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de CHCl₃, DMF, CH₂Cl₂ y THF o una combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación de un compuesto de fórmula (1a) (en donde el anillo B, R², R³, R⁴ 'm', 'n' y 'p' son como se definen en la descripción general y uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es/son N y los otros son CH) se representa en el esquema de síntesis 3.

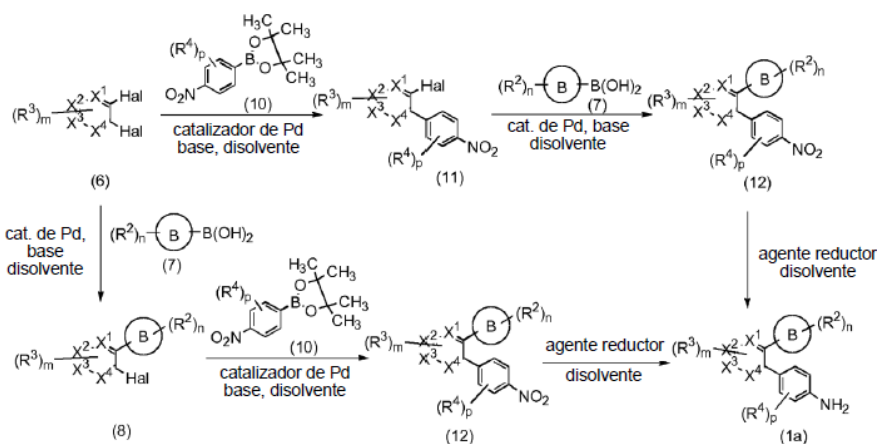
Esquema de síntesis 3



La reacción de un compuesto dihalo adecuadamente sustituido de fórmula (6) (en donde Hal es halógeno) con un compuesto de ácido borónico sustituido de fórmula (7) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce un compuesto de fórmula (8). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. El disolvente adecuado usado en la reacción puede seleccionarse independientemente de THF, DMSO, agua y CH₂Cl₂ o combinación de estos. La reacción de un compuesto de fórmula (8) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-aminofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (9) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada produce el compuesto de anilina sustituido de fórmula (1a). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser Na₂CO₃, K₂CO₃, DIPEA, piridina o DMAP. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado puede seleccionarse de 1,4-dioxano, DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos.

Otro enfoque para la preparación de un compuesto de fórmula (1a) (en donde el anillo B, R², R³, R⁴, 'm', 'n' y 'p' son como se definen en la descripción general y uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es/son N y los otros son CH) se representa en el esquema de síntesis 4.

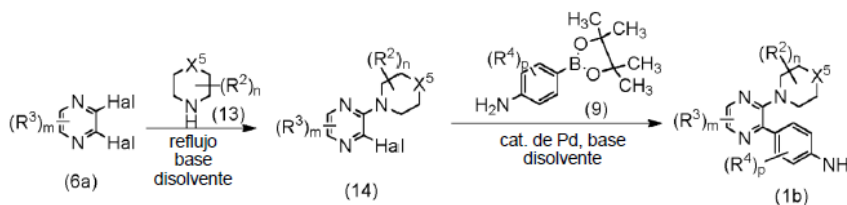
Esquema de síntesis 4



La reacción de un compuesto de di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (6) (en donde Hal es halógeno) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-nitrofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (10) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (11). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. El disolvente puede seleccionarse de DMSO, DMF, agua o una mezcla de estos. La reacción del compuesto nitro de fórmula (11) con un compuesto de ácido borónico sustituido de fórmula (7) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (12). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio. El disolvente adecuado puede seleccionarse de DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos. Alternativamente, la reacción de un compuesto di-halo sustituido de fórmula (6) con un compuesto de ácido borónico sustituido de fórmula (7) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula general (8) que al reaccionar con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-nitrofenilborónico, de fórmula (10) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado proporciona el compuesto de fórmula (12) en las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (12) mediante el uso de polvo de hierro en presencia de ácido acético acuoso o cloruro de amonio produce el correspondiente compuesto de amina de fórmula (1a). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de etanol, agua, DMF, DMSO o una mezcla de estos.

Un enfoque general para la preparación del compuesto de fórmula (1b) (en donde R², R³, R⁴, 'm', 'n' y 'p' son como se definen en la descripción general y X⁵ es C, N u O) se representa en el esquema de síntesis 5.

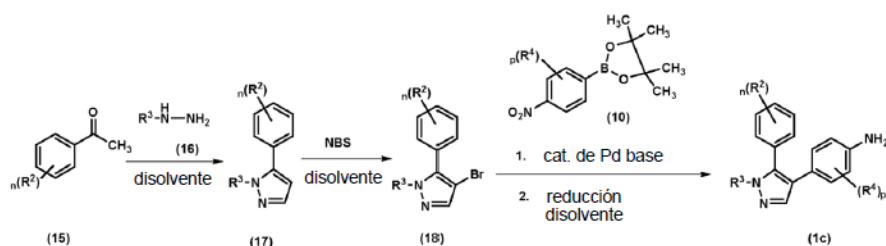
Esquema de síntesis 5



La reacción de un compuesto di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (6a) (en donde Hal es halógeno) con el compuesto heterocíclico de fórmula (13) en presencia de una base y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (14). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de potasio, carbonato de sodio o fluoruro de cesio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF o una combinación de estos. El compuesto de fórmula (14) en reacción con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-aminofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (9) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada produce el compuesto de anilina de fórmula (1b). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina o DIPEA. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF, acetonitrilo o THF o una combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación de un compuesto de fórmula (1c) (en donde R², R³, R⁴, 'n' y 'p' son como se definen en la descripción general) se representa en el Esquema de síntesis 6.

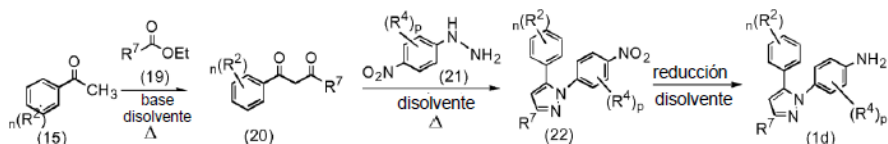
Esquema de síntesis 6



La condensación de un compuesto de acetofenona sustituido adecuadamente de fórmula (15) con un derivado de hidrazina (16) en un disolvente adecuado produce el compuesto de fenilo sustituido acoplado a pirazol de fórmula (17). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de etanol, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF o una combinación de estos. La bromación selectiva de un compuesto de fórmula (17) mediante el uso de *N*-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como DMF o THF produce un compuesto de fórmula (18). La reacción de un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-nitrofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (10) en presencia de una base adecuada y disolvente seguido de la reducción del grupo nitro mediante el uso de polvo de hierro en presencia de ácido acético acuoso o cloruro de amonio produce el correspondiente compuesto de amina de fórmula (1c). La base adecuada utilizada en la reacción de acoplamiento puede ser Na₂CO₃, Et₃N, DIPEA, piridina o DMAP. El disolvente adecuado se puede seleccionar de etanol, DMSO, agua, CH₂Cl₂, DMF y THF o combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación de un compuesto de fórmula (1d) (en donde R², R⁴, 'n' y 'p' son como se definen en la descripción general y R⁷ es C₁₋₈ alquilo o halo C₁₋₈ alquilo) se representa en el Esquema de síntesis 7.

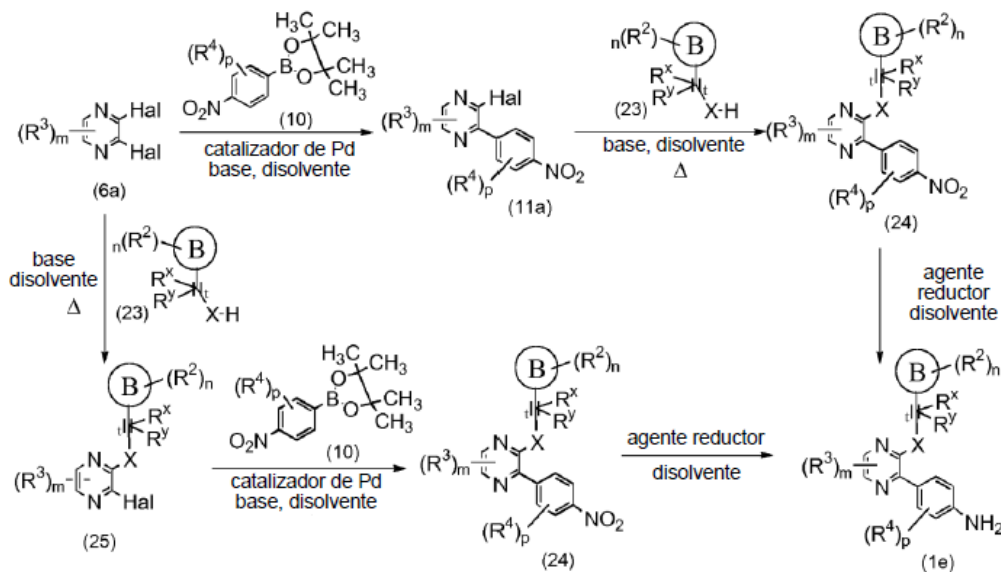
Esquema de síntesis 7



La reacción de un compuesto de acetofenona adecuadamente sustituido de fórmula (15) con un compuesto de éster etílico de fórmula (19) en presencia de una base y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (20). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser hidruro de sodio, metóxido de sodio (25% en metanol), DIPEA o piridina. El disolvente adecuado se puede seleccionar de metil *tert*-butil éter, CHCl₃, DMF y THF o una combinación de estos. La reacción del compuesto de fórmula (20) con un compuesto de fenilhidrazina adecuadamente sustituido de fórmula (21) en un disolvente adecuado produce el compuesto de fenilo sustituido acoplado a pirazol de fórmula (22). El disolvente adecuado puede seleccionarse de etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, DMF y THF o una combinación de estos. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (22) mediante el uso de polvo de hierro en presencia de ácido acético acuoso o cloruro de amonio produce el correspondiente compuesto de amina de fórmula (1d). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado seleccionado de etanol, agua, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF o combinación de estos.

Un enfoque para la preparación del compuesto de fórmula (1e) (en donde R², R³, R⁴, R^x, R^y, X, 'm', 'n', 'p' y 't' se definen en la descripción general) se representa en el esquema de síntesis 8.

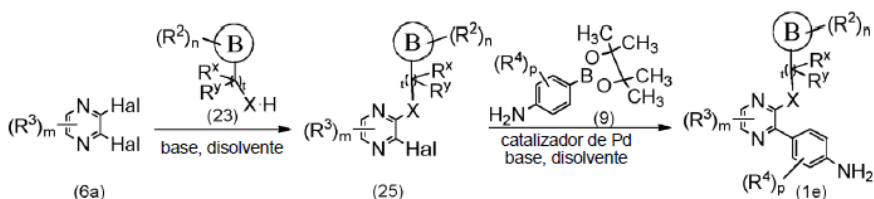
Esquema de síntesis 8



La reacción de un compuesto de di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (6a) (en donde Hal es halógeno) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-nitrofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (10) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (11a). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. El disolvente puede seleccionarse de DMSO, DMF, agua o una mezcla de estos. La sustitución de haluro del compuesto de fórmula (11a) con un compuesto de fórmula (23) mediante el uso de una base adecuada y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (24). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio o fluoruro de cesio. El disolvente adecuado puede seleccionarse de DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos. Alternativamente, la reacción de sustitución de un compuesto de dihalopirazina adecuadamente sustituido de fórmula (6a) con un compuesto de fórmula (23) mediante el uso de una base adecuada y en un disolvente produce un compuesto de fórmula (25) que al reaccionar con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-nitrofenilborónico apropiadamente sustituido de fórmula (10) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado proporciona el compuesto de fórmula (24) en las mismas condiciones de reacción que se describieron anteriormente. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (24) mediante el uso de polvo de hierro en presencia de ácido acético acuoso o cloruro de amonio produce el correspondiente compuesto de amina de fórmula (1e). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse de etanol, agua, DMF, DMSO o una mezcla de estos.

Otro enfoque para la preparación de un compuesto de fórmula (1e) (en donde R², R³, R⁴, R^x, R^y, X, 'm', 'n', 'p' y 't' son como se definen en la descripción general) se representa en el esquema de síntesis 9.

Esquema de síntesis 9

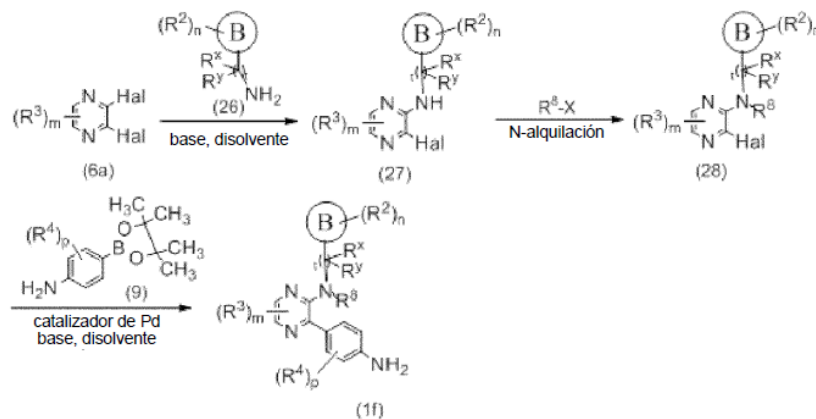


La reacción de sustitución de un compuesto di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (6a) (en donde Hal es halógeno) con un compuesto de fórmula (23) mediante el uso de una base y disolvente adecuados produce un compuesto de fórmula (25). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio o fluoruro de cesio. El disolvente adecuado puede seleccionarse de DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos. La reacción del compuesto de fórmula (25) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-aminofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (9) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base y disolvente adecuado produce el compuesto de amina de fórmula (1e). La base adecuada utilizada en la reacción puede

ser Na₂CO₃, K₂CO₃ o carbonato de cesio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente seleccionado de 1,4-dioxano, DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos.

Un enfoque para la preparación de un compuesto de fórmula (1f) (en donde R², R³, R⁴, R^x, R^y, X, 'm', 'n', 'p' y 't' son como se definen en la descripción general y R⁸ es C₁₋₈ alquilo) se representa en el esquema de síntesis 10.

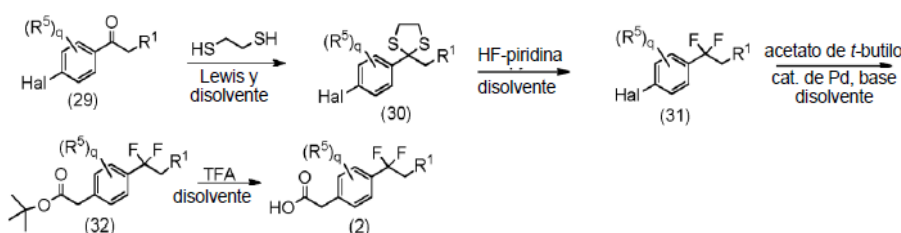
Esquema de síntesis 10



La reacción de sustitución de un compuesto di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (6a) (en donde Hal es halógeno) con un compuesto de fórmula (26) mediante el uso de una base y disolvente adecuados produce el compuesto de fórmula (27). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio o fluoruro de cesio. El disolvente adecuado puede seleccionarse de DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos. La N-alkilación del derivado de amina de fórmula (27) con un haluro de alquilo apropiado (HalX) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y un disolvente tal como THF, DMF o 1,4-dioxano proporciona el compuesto de fórmula (28). La reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (28) con un compuesto de éster de pinacol, ácido 4-aminofenilborónico adecuadamente sustituido de fórmula (9) mediante el uso de un catalizador de paladio en presencia de una base y un disolvente adecuado produce el compuesto de anilina de fórmula (1f). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser Na₂CO₃, K₂CO₃ o carbonato de cesio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente seleccionado de 1,4-dioxano, DMSO, agua, DMF y THF o una combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación del compuesto de fórmula (2) (en donde R¹, R⁵ y 'q' son como se definen en la descripción general) se representa en el Esquema de síntesis 11.

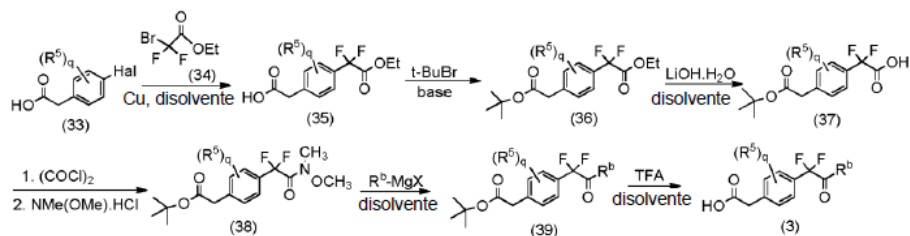
Esquema de síntesis 11



La reacción de un compuesto de fenilcetona adecuadamente sustituido de fórmula (29) (en donde Hal es halógeno) con un etano 1,2-ditio en presencia de un ácido de Lewis adecuado en un disolvente adecuado produce el compuesto de tioacetal de fórmula (30). El ácido de Lewis adecuado utilizado en la reacción puede ser dietiliterato de trifluoruro de boro y el disolvente adecuado se puede seleccionar de CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF. El compuesto de fórmula (30) en reacción con un complejo de HF-piridina en presencia de N-yodosuccinimida en un disolvente adecuado produce el compuesto difluoro de fórmula (31). El disolvente adecuado usado en la reacción puede ser piridina. La sustitución de un grupo halógeno en el compuesto de fórmula (31) con acetato de *tert*-butilo en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada en un disolvente adecuado proporciona el compuesto de éster de fórmula (32). La base adecuada puede ser dicitohexilamina de litio y el disolvente adecuado puede ser tolueno. El compuesto de fórmula (32) en desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (2). El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF y THF.

Un enfoque general para la preparación de un compuesto de fórmula (3) (en donde R^b , R^5 y 'q' son como se definen en la descripción general) se representa en el Esquema de síntesis 12.

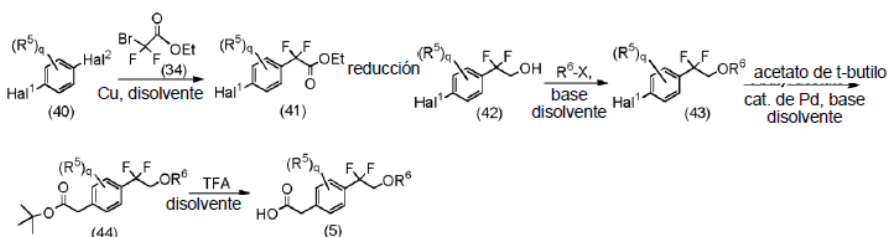
Esquema de síntesis 12



La condensación de un compuesto de ácido fenilacético sustituido adecuadamente de fórmula (33) (en donde Hal es halógeno) con bromo(difluoro)acetato de etilo (34) en presencia de polvo de cobre y en un disolvente adecuado produce el compuesto de difluoro éster de fórmula (35). El disolvente adecuado usado en esta reacción puede ser DMSO o DMF. La protección del ácido carboxílico (35) con bromuro de *tert*-butilo en presencia de carbonato de plata como base y mediante el uso de un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (36). El disolvente adecuado puede ser CH_2Cl_2 , THF o una mezcla de estos. La hidrólisis selectiva del éster etílico en el compuesto de fórmula (36) mediante el uso de monohidrato de hidróxido de litio en un disolvente adecuado produce el compuesto ácido de fórmula (37). El disolvente adecuado puede ser THF, CH_3OH , agua o mezcla de estos. La reacción del compuesto (37) con cloruro de oxalilo produce el cloruro de ácido correspondiente que, en reacción con clorhidrato de *N,N*-dimetilhidroxilamina en presencia de una base y en un disolvente adecuado, proporciona el compuesto de amida de Weinreb de fórmula (38). El disolvente adecuado utilizado puede ser CH_2Cl_2 o THF. La reacción de Grignard del compuesto de fórmula (38) con un haluro de alquil magnesio adecuado de fórmula R^bMgX en un disolvente adecuado tal como THF produce el compuesto de difluoro éster de fórmula (39). La hidrólisis del éster del compuesto (39) mediante el uso de ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado produce el ácido de fórmula (3). El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF y THF o una combinación de estos.

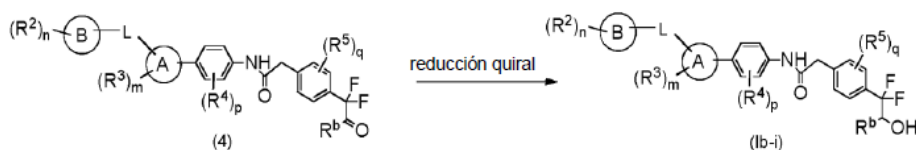
Un enfoque general para la preparación del compuesto de fórmula (5) (en donde R^5 y 'q' son como se definen en la descripción general y R^6 es C_{1-8} alquilo) se representa en el Esquema de síntesis 13.

Esquema de síntesis 13



La reacción de un compuesto di-halo adecuadamente sustituido de fórmula (40) (en donde Hal^1 y Hal^2 son halógeno) con bromo(difluoro)acetato de etilo de fórmula (34) en presencia de polvo de cobre y en un disolvente adecuado produce el compuesto de difluoro éster de fórmula (41). El disolvente adecuado usado en esta reacción puede ser DMSO o DMF. El compuesto de fórmula (41) en la reducción mediante el uso de un agente reductor adecuado y en un disolvente adecuado produce el compuesto hidroxilo de fórmula (42). El disolvente adecuado utilizado puede ser etanol o metanol y el agente reductor adecuado puede ser borohidruro de sodio. La reacción del compuesto de fórmula (42) con un compuesto alquilante de fórmula ($\text{R}^6\text{-X}$) (donde X es halógeno) mediante el uso de una base adecuada en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (43). La base adecuada puede ser hidruro de sodio y el disolvente se puede seleccionar de CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF y THF o una combinación de estos. La sustitución de haluro del compuesto de fórmula (43) con acetato de *tert*-butilo en presencia de catalizador de paladio en presencia de base y en un disolvente adecuado produce el compuesto de fórmula (44). La base adecuada utilizada en la reacción puede ser Et_3N , DIPEA, piridina o DMAP. La desprotección del compuesto (44) mediante el uso de ácido trifluoroacético produce el ácido carboxílico de fórmula (5). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de estos. El disolvente adecuado se puede seleccionar de CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF y THF o una combinación de estos.

Un enfoque general para la preparación de compuestos de las fórmulas (Ib-i) (en donde el anillo A, el anillo B, L, R^b , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 'n', 'm', 'p' y 'q', son como se definen en la descripción general) se representa en el esquema de síntesis 14.

Esquema de síntesis 14

La reducción del grupo cetona del compuesto de fórmula (4) mediante el uso de un agente reductor quiral adecuado en un disolvente adecuado produce uno de los isómeros del compuesto hidroxílico de fórmula (Ib-i) como un producto principal. El agente reductor quiral adecuado puede seleccionarse de (R o S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en presencia de borano sulfuro de dimetilo, hidrogenación mediante el uso de BINAP-Ru dihaluro, complejo de H₂/rutenio (difosfano)₂ (diamina)₂, etc. El disolvente adecuado puede ser THF, DCM o DMF. El isómero obtenido puede purificarse adicionalmente de acuerdo con diversas técnicas de purificación conocidas en la técnica.

Sección experimental

20 A menos que se indique de cualquier otra manera, el tratamiento incluye distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicada entre paréntesis, separación de capas y secado de la capa orgánica en sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye la purificación mediante técnicas cromatográficas en gel de sílice, generalmente mediante el uso de una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil. El uso de un sistema eluyente diferente se indica entre paréntesis.

25

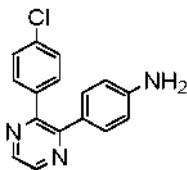
Las abreviaturas, símbolos y términos utilizados en los ejemplos y ensayos tienen los siguientes significados en todas partes: DCM: diclorometano; DMSO-*d*₆: Hexadeuterodimetil sulfóxido; DMSO dimetil sulfóxido; ¹H RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Protón; DMF: *N,N*-dimetilformamida; EDCI.HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; NaOH: hidróxido de sodio; KOH: hidróxido de potasio; LiOH: hidróxido de litio; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; THF: tetrahidofurano; HCl: ácido clorhídrico; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; J: Constante de acoplamiento en unidades de Hz; h: hora(s); mins: minutos; RT o rt: temperatura ambiente (22-26 °C); o: orto; m: meta; p: para; APCI-MS: espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica; MHz: megahercios; ac.: acuoso

30

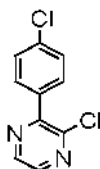
35

Productos intermediosProducto intermedio 1

40 4-[3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina



50 Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-clorofenil)pirazina



60 A una solución agitada de 2,3-dicloropirazina (500 mg, 3.35 mmol), ácido 4-clorofenilo borónico (472 mg, 3.02 mmol) y monohidrato de carbonato de sodio (1.2 g, 10.05 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (122 mg, 0.16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y burbujeó con nitrógeno tres veces antes de calentar a 80 °C por 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

65

para obtener 320 mg del producto deseado; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

Etapa 2: 4-[3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina

5

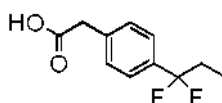
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (310 mg, 1.38 mmol) con pinacol éster de ácido 27-aminofenilborónico (302 mg, 1.38 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (513 mg, 4.14 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 2:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 270 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.42 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.57 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Producto intermedio 2

15 Ácido [4-(1,1-difluoropropil)fenil]acético

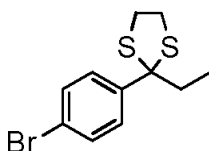
20



Etapa 1: 2-(4-Bromofenil)-2-etil-1,3-ditiolano

25

30

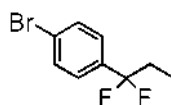


35

A una solución agitada de 4-bromopropiofenona (2.01 g, 9.43 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se añadieron boron trifluoruro dietilo eterato (0.49 ml, 4.71 mmol) y etano 1,2-ditio (1.57 ml, 18.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con 10% solución de hidróxido de sodio (10 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2.21 g del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 288 (M) $^+$.

40 Etapa 2: 1-Bromo-4-(1,1-difluoropropil)benceno

45



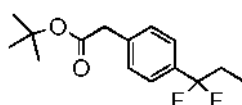
50

A una solución agitada de *N*-yodosuccinimida (704 mg, 3.13 mmol) en diclorometano (5.0 ml) a -20 °C se añadió fluoruro de hidrógeno en piridina (70% p/p, 520 ml, 20.88 mmol) y la solución se agitó a la misma temperatura por 2 min. Una solución del Producto intermedio de la Etapa 1 (302 mg, 1.04 mmol) en diclorometano (5.0 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -20 °C por 30 min. La mezcla se diluyó con *n*-hexano (5.0 ml), se filtró a través de alúmina básica y se lavó con *n*-hexano (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se lavaron con 10% tiosulfato de sodio (20 ml), 2% permanganato de potasio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 203 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.02-2.21 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 231 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

55

Etapa 3: *tert*-Butilo [4-(1,1-difluoropropil)fenil]acetato

60



65

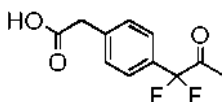
5 A una solución agitada de dicitohexilamina (2.04 ml, 10.25 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió n-butilo litio (1.6 M, 6.41 ml, 10.26 mmol). Después de 5 min, acetato de tert-butilo (1.15 ml, 8.55 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó por 15 min a 0 °C. En un frasco separado, tri-*tert*-butilfosfonio tetrafluoroborato (248 mg, 0.85 mmol) y bis(dibencilidenoacetona) paladio (0) (245 mg, 0.42 mmol) se mezclaron y el frasco se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla sólida se introdujo en tolueno (10 ml) y a la suspensión resultante se añadió el producto intermedio de la Etapa 2 (2.01 g, 8.55 mmol) seguido por la primera mezcla. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter de dietilo (50 ml), se filtró a través de una cama de celite y se lavó con éter de dietilo (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 1.43 g del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.04-2.22 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

Etapa 4: \ ácido [4-(1,1-difluoropropil)fenil]acético

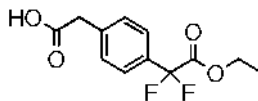
15 A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 3 (1.42 g, 5.25 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 491 mg del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.11-2.28 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.42 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 213 (M-H)⁺.

20 Producto intermedio 3

ácido 4-(1,1-difluoro-2-oxopropil)fenil]acético

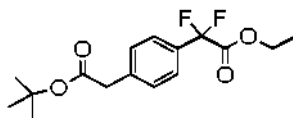


30 Etapa 1: ácido [4-(2-Etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil]acético



35 A una suspensión agitada de ácido 4-yodofenilacético (203 mg, 0.76 mmol) y polvo de cobre (193 mg, 3.05 mmol) en DMSO (8.0 ml) en un tubo sellado se añadió etilo bromodifluoroacetato (196 mg, 1.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se apagó con cloruro de amonio acuoso (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 171 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 12.45 (s, 1H).

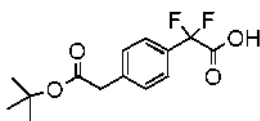
45 Etapa 2: Etilo 2-(4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)fenil)-2,2-difluoroacetato



50 A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (3.3 g, 12.77 mmol) en una mezcla de diclorometano y THF (2:1, 90 ml) se añadieron tamices moleculares (4 Å, 3.3 g) y carbonato de plata (10.6 g, 38.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 min, se enfrió hasta 0 °C. bromuro de *tert*-butilo (7.3 ml, 63.89 mmol) se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de cama de celite y se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna para producir 1.82 g del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

60 Etapa 3: ácido 2-(4-(2-(*tert*-Butoxi)-2-oxoetil)fenil)-2,2-difluoroacético

65



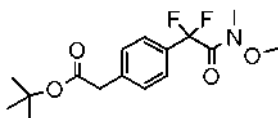
5

A una solución agitada del producto intermedio de la Etapa 2 (915 mg, 2.91 mmol) en una mezcla de THF, metanol y agua (3:2:1, 30 ml) a 0 °C se añadió monohidrato de hidróxido de litio (366 mg, 8.73 mmol) y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 1 N HCl hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para producir 839 mg del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.40 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

10

15

Etapa 4: *tert*-Butilo (4-{1,1-difluoro-2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}fenil)acetato



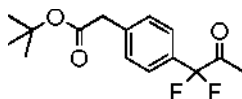
20

A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 3 (833 mg, 2.90 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadieron cloruro de oxalilo (2.2 ml, 4.36 mmol) y cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se dejó llegar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo atmósfera inerte para dar a residuo, que se diluyó con diclorometano (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A partir de entonces, *N,O*-dimetilo hidroxilamina hidrocloreto (425 mg, 4.36 mmol) se añadió seguido por amina de trietilo (1.6 ml, 11.63 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 581 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.21 (s, 2H), 3.56 (s, 5H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

25

30

Etapa 5: *tert*-Butilo [4-(1,1-difluoro-2-oxopropil)fenil]acetato



35

A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 4 (572 mg, 1.73 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió bromuro metilmagnesio (1.15 ml, 3.47 mmol) y la mezcla se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 369 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), APCI-MS (*m/z*) 285 (M+H)⁺.

40

45

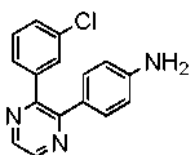
Etapa 6: ácido 4-(1,1-difluoro-2-oxopropil)fenil]acético

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio de la Etapa 5 (501 mg, 1.76 mmol) con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 2 para producir 379 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.36 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.22 (br s, 1H).

50

Producto intermedio 4

55 4-[3-(3-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina

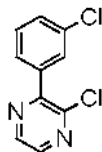


60

65

Etapa 1: 2-Cloro-3-(3-clorofenil)pirazina

5



10 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (500 mg, 3.35 mmol) con ácido 3-clorofenilborónico (472 mg, 3.02 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (1.2 g, 10.05 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (122 mg, 0.16 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (15 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 350 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.50 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

15

Etapa 2: 4-[3-(3-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina

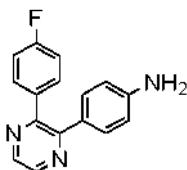
20 El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (250 mg, 1.11 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (243 mg, 1.11 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (412 mg, 3.33 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (36 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de DMSO (15 ml) y agua (5.0 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 273 mg del producto. El producto se usó sin caracterización adicional.

25

Producto intermedio 5

4-[3-(4-Fluorofenil)pirazin-2-il]anilina

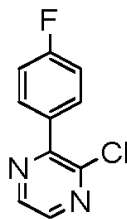
30



35

Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-fluorofenil)pirazina

40



45

50 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (3.0 g, 20.13 mmol) con ácido 4-fluorofenilborónico (2.68 g, 19.13 mmol) usando 2M solución de carbonato de sodio (30 ml, 60.40 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.16 g, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) a 90 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 1.74 g del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.83 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.76 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 209 (M+H)⁺.

55

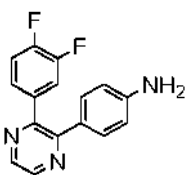
Etapa 2: 4-[3-(4-Fluorofenil)pirazin-2-il]anilina

60 El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (503 mg, 2.39 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (787 mg, 3.59 mmol) en presencia de bis(dibencilideno)acetona paladio (0) (276 mg, 0.23 mmol) usando 2M solución de carbonato de sodio (2.9 ml, 5.99 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (15 ml, 2:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 321 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.38 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46-7.61 (m, 2H).

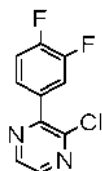
65

Producto intermedio 6

4-[3-(3,4-Difluorofenil)pirazin-2-il] anilina



Etapa 1: 2-Cloro-3-(3,4-difluorofenil)pirazina



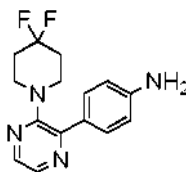
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (500 mg, 3.35 mmol) con ácido 3,4-difluorofenilborónico (477 mg, 3.02 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (1.2 g, 10.05 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (122 mg, 0.16 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (15 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 347 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.34 (m, 1H), 7.59-7.72 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

Etapa 2: 4-[3-(3,4-Difluorofenil)pirazin-2-il]anilina

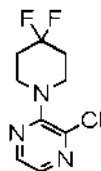
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (250 mg, 1.10 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (290 mg, 1.10 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (409 mg, 3.33 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (40 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (15 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 256 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.44 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

Producto intermedio 7

4-[3-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il]anilina



Etapa 1: 2-Cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirazina



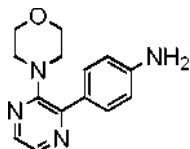
A la solución agitada de 2,3-dicloropirazina (973 mg, 6.53 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (1.03 g, 6.53 mmol) y carbonato de potasio (2.7 g, 19.59 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 1.12 g del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.21 (m, 4H), 3.58 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

Etapa 2: 4-[3-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (500 mg, 2.14 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (703 mg, 3.21 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (796 mg, 6.42 mmol) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (247 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (10 ml, 2:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 316 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.90-2.12 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

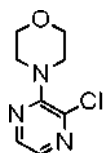
Producto intermedio 8

10 4-[3-(Morfolin-4-il)pirazin-2-il]anilina



Etapa 1: 4-(3-Cloropirazin-2-il)morfolina

20



25

Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (1.2 g, 8.05 mmol) y morfolina (700 mg, 8.05 mmol) en etanol (10 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) seguido por salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 1.57 g del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

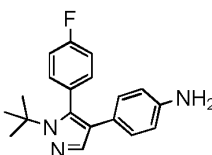
Etapa 2: 4-[3-(Morfolin-4-il)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (500 mg, 2.36 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (518 mg, 2.36 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (879 mg, 7.09 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (86 mg, 0.11 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (15 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 150 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

Producto intermedio 9

45

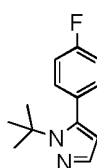
4-[1-*tert*-Butil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]anilina



50

Etapa 1: 1-*tert*-Butil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo

55

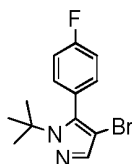


60

65

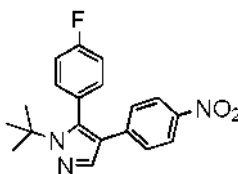
A mezcla de 4-fluoroacetofenona (2.01 g, 14.47 mmol) y *N,N'*-dimetilformamida dimetilacetil (2.07 g, 17.4 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 °C por 1.5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (20 ml) y *tert*-butilo hidrazina hidrocloreto (5.41 g, 43.61 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 5 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y verterse en agua (70 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó bajo presión para dar 841 mg del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 6.14 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.4, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H).

Etapa 2: 4-Bromo-1-*tert*-butil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo



A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (803 mg, 3.67 mmol) en DMF anhidro (8.0 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (720 mg, 4.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), el precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó bien para obtener 981 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 7.15 (t, *J* = 8.7, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.49 (s, 1H).

Etapa 3: 1-*tert*-Butil-5-(4-fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazolo



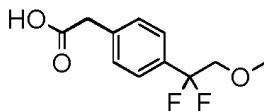
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 2 (603 mg, 2.02 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (505 mg, 2.02 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (754 mg, 6.08 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (74 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (3:1, 10 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 321 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.4 (s, 9H), 7.24-7.38 (m, 4H), 7.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.97-8.09 (m, 3H).

Etapa 4: 4-[1-*tert*-Butil-5-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]anilina

A una suspensión de producto intermedio de la Etapa 3 (306 mg, 0.90 mmol) y cloruro de amonio (482 mg, 9.01 mmol) en una mezcla de etanol y agua (1:1, 10 ml) a 70 °C se añadió polvo de hierro (151 mg, 2.70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C por 1h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en solución de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se secó bien y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 210 mg del compuesto del título; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35 (s, 9H), 4.89 (s, 2H), 6.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H).

Producto intermedio 10

ácido [4-(1,1-Difluoro-2-metoxietil)fenil] acético



Etapa 1: Etilo (4-bromofenil)(difluoro)acetato

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 1-bromo-4-yodobenceno (1.0 g, 3.55 mmol) con etilo bromodifluoroacetato (1.43 g, 7.06 mmol) usando polvo de cobre (903 mg, 14.2 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 3 de la Etapa 1 para dar 623 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Etapa 2: 2-(4-Bromofenil)-2,2-difluoroetanol

A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (206 mg, 0.73 mmol) en etanol (4.0 ml) a -10 °C se añadió cloruro de calcio (25 mg, 0.22 mmol) seguido por borohidruro de sodio (70 mg, 1.84 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 176 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

Etapa 3: 1-Bromo-4-(1,1-difluoro-2-metoxietil)benzeno

A una solución agitada del producto intermedio de la Etapa 2 (170 mg, 0.71 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió hidruro de sodio (60% p/p, 37 mg, 0.93 mmol) a 0 °C. Después de 15 min se añadió yoduro de metilo (68 µL, 1.07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 141 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Etapa 4: *tert*-Butilo [4-(1,1-difluoro-2-metoxietil)fenil]acetato

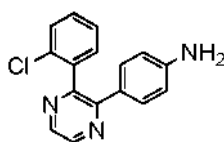
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio de la Etapa 3 (506 mg, 2.01 mmol) con acetato de *tert*-butilo (272 µL, 2.01 mmol) en presencia de *n*-butilo litio (1.51 ml, 2.41 mmol), tri-*tert*-butilfosfonio tetrafluoroborato (58 mg, 0.20 mmol), bis(dibencilideno)acetona paladio (0) (58 mg, 0.10 mmol) y dicitclohexilamina (782 µL, 2.41 mmol) en tolueno (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del producto intermedio 2 para producir 398 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*) 283 (M-H).

Etapa 5: \ ácido [4-(1,1-Difluoro-2-metoxietil)fenil]acético

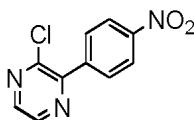
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio de la Etapa 4 (386 mg, 1.38 mmol) con ácido trifluoroacético (3.0 ml) en diclorometano (6.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 2 para producir 161 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.31 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 12.41 (br s, 1H).

Producto intermedio 11

4-[3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina

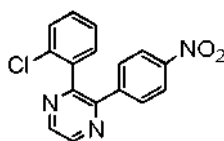


Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (1.44 g, 9.62 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (2.01 g, 8.05 mmol) usando carbonato de sodio (2.99 g, 24.19 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (294 mg, 0.40 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 1.12 g del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-(2-Clorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina



5

10

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (305 mg, 3.35 mmol) con ácido 2-clorofenilborónico (246 mg, 1.57 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (417 mg, 3.93 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (48 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 149 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.42 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

15

Etapa 3: 4-[3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il]anilina

20

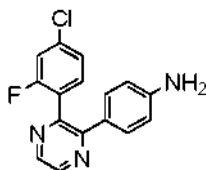
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (140 mg, 0.44 mmol) usando polvo de hierro (75 mg, 1.34 mmol) y cloruro de amonio (240 mg, 4.49 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 1:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 110 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.36 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (br s, 4H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

25

Producto intermedio 12

30

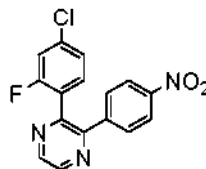
4-[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-il]anilina



35

Etapa 1: 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

40



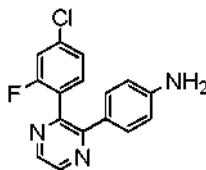
45

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (403 mg, 1.73 mmol) con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (362 mg, 2.07 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (550 mg, 5.19 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (63.3 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 376 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.73 (s, 2H).

50

Etapa 2: 4-[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-il]anilina

55



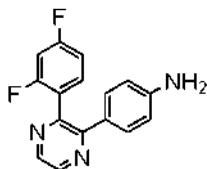
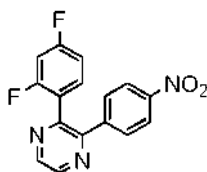
60

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (367 mg, 1.11 mmol) usando polvo de hierro (186 mg, 3.33 mmol) y cloruro de amonio (595 mg, 11.13 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 240 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.42 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

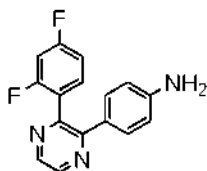
65

Producto intermedio 13

4-[3-(2,4-Difluorofenil)pirazin-2-il]anilina

Etapa 1: 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

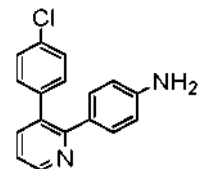
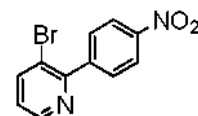
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (503 mg, 2.16 mmol) con ácido 2,4-difluorofenilborónico (409 mg, 2.59 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (687 mg, 6.48 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (79 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 365 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.66-6.75 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.72 (s, 2H).

Etapa 2: 4-[3-(2,4-Difluorofenil)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (351 mg, 1.12 mmol) usando polvo de hierro (187 mg, 3.36 mmol) y cloruro de amonio (600 mg, 11.20 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 203 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.36 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

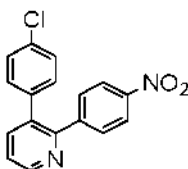
Producto intermedio 14

4-[3-(4-Clorofenil)piridin-2-il]anilina

Etapa 1: 3-Bromo-2-(4-nitrofenil)piridina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dibromopiridina (1.0 g, 4.22 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (1.26 g, 5.06 mmol) usando carbonato de potasio (1.75 g, 12.66 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (172 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (25 ml, 4:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 658 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.28 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

Etapa 2: 3-(4-Clorofenil)-2-(4-nitrofenil)piridina



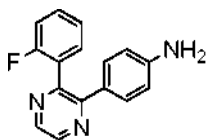
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (250 mg, 0.89 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (209 mg, 1.34 mmol) usando carbonato de potasio (371 mg, 2.69 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (73 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 227 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

Etapa 3: 4-[3-(4-Clorofenil)piridin-2-il]anilina

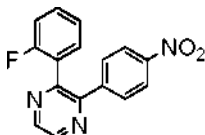
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (220 mg, 0.70 mmol) usando polvo de hierro (198 mg, 3.54 mmol) y cloruro de amonio (379 mg, 7.08 mmol) en una mezcla de etanol (15 ml) y agua (3.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 178 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.25 (br s, 2H), 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

Producto intermedio 15

4-[3-(2-Fluorofenil)pirazin-2-il]anilina



Etapa 1: 2-(2-Fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina



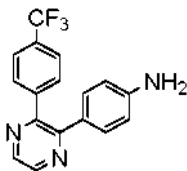
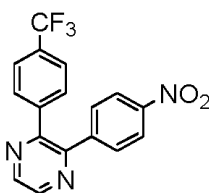
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (306 mg, 1.31 mmol) con ácido 2-fluorofenilborónico (221 mg, 1.57 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (419 mg, 3.95 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (48 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 348 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H).

Etapa 2: 4-[3-(2-Fluorofenil)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (312 mg, 1.05 mmol) usando polvo de hierro (177 mg, 3.16 mmol) y cloruro de amonio (565 mg, 10.56 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 211 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.38 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 16

4-{3-[4-(Trifluorometil)fenil]pirazin-2-il}anilina

Etapa 1: 2-(4-Nitrofenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazina

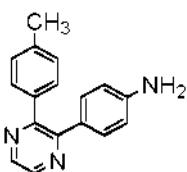
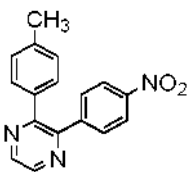
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (308 mg, 1.32 mmol) con ácido 4-trifluorometilo fenilborónico (301 mg, 1.58 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (421 mg, 3.97 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (48 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 371 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.67 (m, 6H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.71 (s, 2H).

Etapa 2: 4-{3-[4-(Trifluorometil)fenil]pirazin-2-il}anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (346 mg, 1.00 mmol) usando polvo de hierro (167 mg, 3.00 mmol) y cloruro de amonio (536 mg, 10.02 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 241 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.42 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 316 (M+H)⁺.

Producto intermedio 17

4-{3-(4-Metilfenil)pirazin-2-il}anilina

Etapa 1: 2-(4-Metilfenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.28 mmol) con 4-metilo ácido fenilborónico (210 mg, 1.54 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (410 mg, 3.86 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (47.14 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto

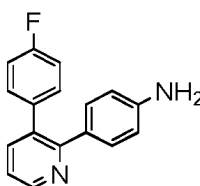
intermedio 1 para producir 248 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H).

Etapa 2: 4-[3-(4-Metilfenil)pirazin-2-il]anilina

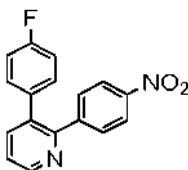
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (240 mg, 0.83 mmol) usando polvo de hierro (139 mg, 2.49 mmol) y cloruro de amonio (445 mg, 8.32 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 176 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

Producto intermedio 18

4-[3-(4-Fluorofenil)piridin-2-il]anilina



Etapa 1: 3-(4-Fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)piridina



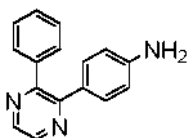
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 3-bromo-2-(4-nitrofenil)piridina (Producto intermedio 1 de la Etapa 14) (250 mg, 0.89 mmol) con ácido 4-fluorofenilo borónico (188 mg, 1.34 mmol) usando carbonato de potasio (371 mg, 2.69 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (73 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 238 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

Etapa 2: 4-[3-(4-Fluorofenil)piridin-2-il]anilina

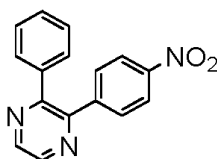
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (230 mg, 0.78 mmol) usando polvo de hierro (218 mg, 3.91 mmol) y cloruro de amonio (418 mg, 7.81 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 164 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.22 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).

Producto intermedio 19

4-(3-Fenilpirazin-2-il)anilina



Etapa 1: 2-(4-Nitrofenil)-3-fenilpirazina



5

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (403 mg, 1.73 mmol) con ácido fenilborónico (253 mg, 2.07 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (550 mg, 5.19 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (63 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 356 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.45 (m, 5H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

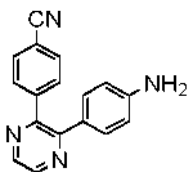
15 Etapa 2: 4-(3-Fenilpirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (341 mg, 1.22 mmol) usando polvo de hierro (206 mg, 3.68 mmol) y cloruro de amonio (657 mg, 12.29 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 219 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.39 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33-7.42 (m, 5H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

Producto intermedio 20

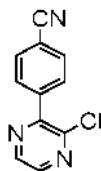
25 4-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]benzonitrilo

30



35 Etapa 1: 4-(3-Cloropirazin-2-il)benzonitrilo

40

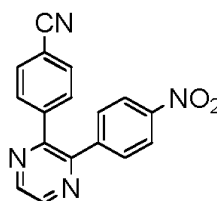


45 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (1.0 g, 6.77 mmol) con ácido 4-cianofenilborónico (896 mg, 6.10 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (2.5 g, 20.32 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (245 mg, 0.33 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (25 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 810 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

50 Etapa 2: 4-[3-(4-Nitrofenil)pirazin-2-il]benzonitrilo

55

60



65

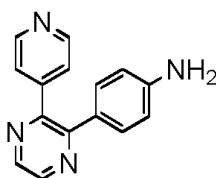
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (503 mg, 2.33 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (581 mg, 2.33 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (867 mg, 6.99 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (85 mg, 0.11 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (3:1, 10 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 526 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.66 (m, 6H), 8.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.73 (s, 2H).

Etapa 3: 4-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]benzonitrilo

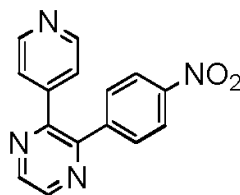
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (503 mg, 1.66 mmol) usando polvo de hierro (279 mg, 4.99 mmol) y cloruro de amonio (890 mg, 16.64 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 313 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.42 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

Producto intermedio 21

4-[3-(Piridin-4-il)pirazin-2-il]anilina



Etapa 1: 2-(4-Nitrofenil)-3-(piridin-4-il)pirazina



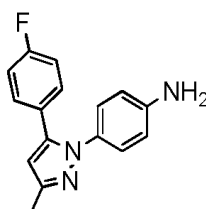
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con piridina ácido 4-borónico (188 mg, 1.52 mmol) usando carbonato de potasio (528 mg, 3.82 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (52 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (16 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 208 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.87 (s, 2H).

Etapa 2: 4-[3-(Piridin-4-il)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (200 mg, 0.71 mmol) usando polvo de hierro (200 mg, 3.69 mmol) y cloruro de amonio (384 mg, 7.18 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 132 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.48 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.54-8.65 (m, 4H).

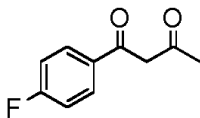
Producto intermedio 22

4-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(4-Fluorofenil)butano-1,3-diona

5



10

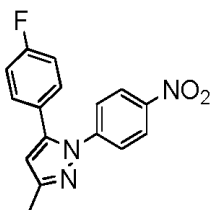
15

A una solución agitada de 4-fluoroacetofenona (1.02 g, 7.38 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió hidruro de sodio (60% p/p, 886 mg, 22.15 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 30 min, a esta se añadió acetato de etilo (3.0 ml, 29.5 mmol) y se agitó adicionalmente a 40 °C por 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se apagó con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 813 mg del producto deseado; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 16.16 (br s, 1H).

Etapa 2: 5-(4-Fluorofenil)-3-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo

20

25



30

Una mezcla del Producto intermedio de la Etapa 1 (202 mg, 1.12 mmol) y 4-nitrofenilo hidrazina (206 mg, 1.34 mmol) en etanol (10 ml) se sometió a reflujo por 3 h. El solvente se destiló y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 231 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.29 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Etapa 3: 4-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]anilina

40

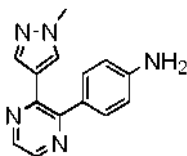
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (221 mg, 0.74 mmol) usando polvo de hierro (125 mg, 2.23 mmol) y cloruro de amonio (408 mg, 7.43 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 151 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 23

45

4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il]anilina

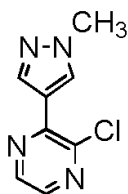
50



55

Etapa 1: 2-Cloro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina

60



65

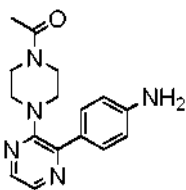
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (200 mg, 1.34 mmol) con ácido 1-metilpirazolo-4-borónico pinacol éster (335 mg, 1.61 mmol) usando carbonato de potasio (557 mg, 4.02 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (55 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (16 ml, 3:1) a 90 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 156 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.92 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

Etapa 2: 4-[3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazin-2-il]anilina

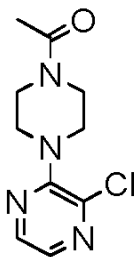
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (150 mg, 0.77 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (203 mg, 0.92 mmol) usando 2M solución de carbonato de sodio (1.2 ml, 2.31 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (89 mg, 0.07 mmol) en 1,4 dioxano (2.3 ml) a 90 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 86 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.78 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H).

Producto intermedio 24

1-[4-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]etenona

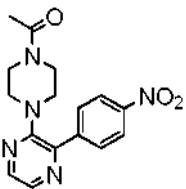


Etapa 1: 1-[4-(3-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il]etenona



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (300 mg, 2.01 mmol) con 1-acetilpiperazina (258 mg, 2.01 mmol) usando carbonato de potasio (278 mg, 2.01 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 100 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 247 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H), 3.64 (br s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

Etapa 2: 1-[4-[3-(4-Nitrofenil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]etenona



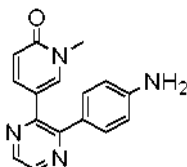
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (200 mg, 0.83 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (248 mg, 0.99 mmol) usando carbonato de potasio (344 mg, 2.49 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (34 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 127 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.08 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 8.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 8.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-[4-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]etenona

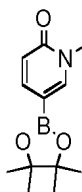
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (100 mg, 0.30 mmol) usando polvo de hierro (85 mg, 1.52 mmol) y cloruro de amonio (163 mg, 3.05 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 87 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.98 (s, 3H), 3.06 (br s, 4H), 3.47 (br s, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 298 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 25

5-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]-1-metilpiridin-2(1H)-ona

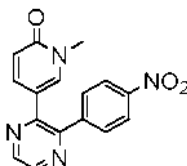


Etapa 1: 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona



A una suspensión agitada de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (470 mg, 2.49 mmol), acetato de potasio (736 mg, 7.49 mmol) y bis(pinacolato)diboron (952 mg, 3.74 mmol) en degassed polietileno glicol-400 (15 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (204 mg, 0.24 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó por 3 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) seguido por salmuera (100 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida para producir 160 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 12H), 3.54 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 236 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 1-Metil-5-[3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il]piridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (90 mg, 0.38 mmol) con Producto intermedio de la Etapa 1 (100 mg, 0.42 mmol) usando carbonato de potasio (176 mg, 1.27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (35 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 63 mg del producto. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.59 (s, 3H), 6.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.61 (s, 2H).

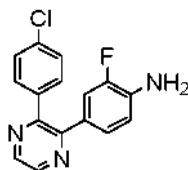
Etapa 3: 5-[3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il]-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (160 mg, 0.51 mmol) usando polvo de hierro (145 mg, 2.59 mmol) y cloruro de amonio (278 mg, 5.19 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 93 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.44-3.58 (m, 3H), 6.38-6.42 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.45-8.56 (m, 2H).

Producto intermedio 26

4-[3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il]-2-fluoroanilina

5



10

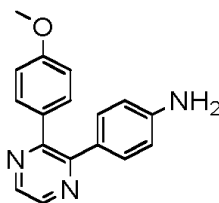
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-clorofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 1) (300 mg, 1.33 mmol) con ácido 4-amino-3-fluorofenilborónico pinacol éster (380 mg, 1.63 mmol) usando carbonato de potasio (552 mg, 3.99 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (109 mg, 0.13 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 196 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.85-3.89 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.56 (s, 2H).

15

Producto intermedio 27

4-[3-(4-Metoxifenil)pirazin-2-il]anilina

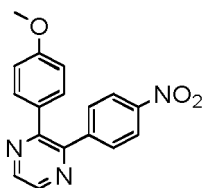
20



25

Etapa 1: 2-(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

30



35

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.28 mmol) con ácido 4-metoxifenilborónico (235 mg, 1.54 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (410 mg, 3.86 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (47 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 298 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H).

45

Etapa 2: 4-[3-(4-Metoxifenil)pirazin-2-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (277 mg, 0.90 mmol) usando polvo de hierro (151 mg, 2.70 mmol) y cloruro de amonio (482 mg, 9.13 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 199 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.76 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H).

50

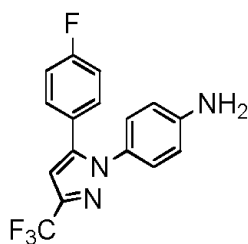
Producto intermedio 28

4-[5-(4-Fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina

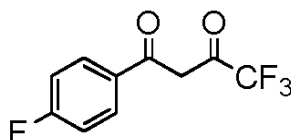
55

60

65

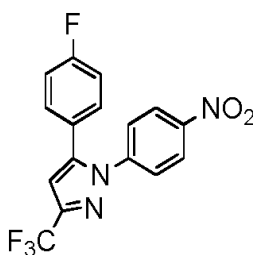


Etapa 1: 4,4,4-Trifluoro-1-(4-fluorofenil)butano-1,3-diona



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 4-fluoroacetofenona (2.1 g, 15.23 mmol) con etilo trifluoroacetato (2.0 ml, 16.79 mmol) usando metóxido de sodio (25% en CH₃OH, 1.14 ml, 18.2 mmol) en metilo *t*-butiléter (4.5 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 22 para producir 2.10 g del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (s, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 2H).

Etapa 2: 5-(4-Fluorofenil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo



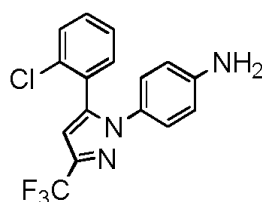
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (1.02 g, 4.35 mmol) con 4-nitrofenilhidrazina (667 mg, 4.35 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 22 para producir 613 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Etapa 3: 4-[5-(4-Fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (511 mg, 1.59 mmol) usando polvo de hierro (266 mg, 4.77 mmol) y cloruro de amonio (850 mg, 15.90 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 314 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.48 (s, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H).

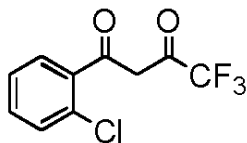
Producto intermedio 29

4-[5-(2-Clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2-Clorofenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona

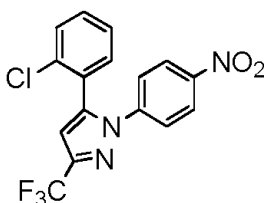
5



10 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloroacetofenona (1.10 g, 7.11 mmol) con etilo trifluoroacetato (929 ml, 7.82 mmol) usando metóxido de sodio (25% en CH₃OH, 1.84 ml, 8.53 mmol) en metilo *tert*-butiléter (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 22 para producir 1.05 g del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (s, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

15 Etapa 2: 5-(2-Clorofenil)-1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo

20



25

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (1.12 g, 4.86 mmol) con 4-nitrofenilhidrazina (745 mg, 4.86 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 22 para producir 813 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 4H), 8.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H).

30

Etapa 3: 4-[5-(2-Clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina

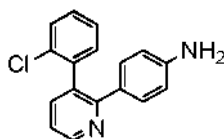
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (709 mg, 1.93 mmol) usando polvo de hierro (323 mg, 5.79 mmol) y cloruro de amonio (1.33 g, 19.32 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 412 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.38 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H); APCI-MS (*m/z*) 338 (M+H)⁺

40 Producto intermedio 30

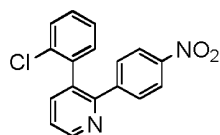
40

4-[3-(2-Clorofenil)piridin-2-il]anilina

45

50 Etapa 1: 3-(2-Clorofenil)-2-(4-nitrofenil)piridina

55



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 3-bromo-2-(4-nitrofenil)piridina (Producto intermedio 1 de la Etapa 14) (250 mg, 0.89 mmol) con ácido 2-clorofenilborónico (209 mg, 1.34 mmol) usando carbonato de potasio (371 mg, 2.69 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (73 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 193 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.62 (m, 7H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H).

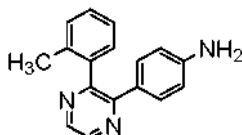
65

Etapa 2: 4-[3-(2-Clorofenil)piridin-2-il]anilina

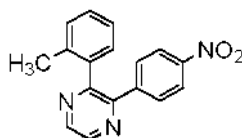
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (184 mg, 0.59 mmol) usando polvo de hierro (165 mg, 2.96 mmol) y cloruro de amonio (316 mg, 5.92 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 127 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

Producto intermedio 31

4-[3-(2-Metilfenil)pirazin-2-il]anilina



Etapa 1: 2-(2-Metilfenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina



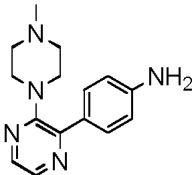
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 1) (309 mg, 1.28 mmol) con ácido o-tolilborónico (210 mg, 1.54 mmol) usando monohidrato de carbonato de sodio (410 mg, 3.86 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (47 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) a 100 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 258 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H), 7.20-7.33 (s, 4H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.71 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: 4-[3-(2-Metilfenil)pirazin-2-il]anilina

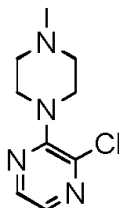
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (223 mg, 0.76 mmol) usando polvo de hierro (128 mg, 2.29 mmol) y cloruro de amonio (410 mg, 7.65 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 1:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 153 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.89 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 32

4-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]anilina

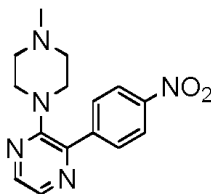


Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (1.0 g, 6.71 mmol) con *N*-metilpiperazina (988 mg, 9.86 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 658 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

Etapa 2: 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)pirazina



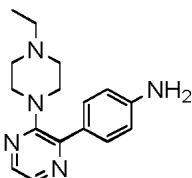
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (300 mg, 1.41 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (422 mg, 1.69 mmol) usando carbonato de potasio (585 mg, 4.23 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (58 mg, 0.07 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 208 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 8.12-8.21 (m, 4H), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

Etapa 3: 4-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]anilina

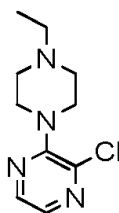
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (200 mg, 0.66 mmol) usando polvo de hierro (186 mg, 3.34 mmol) y cloruro de amonio (358 mg, 6.68 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 129 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (s, 4H), 2.60 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 270 (M+H)⁺.

Producto intermedio 33

4-[3-(4-Etilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]anilina

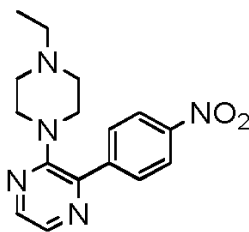


Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-etilpiperazin-1-il)pirazina



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (1.0 g, 6.71 mmol) con *N*-etilpiperazina (1.13 g, 9.86 mmol) en acetonitrilo (25 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 958 mg del producto; ESI-MS (*m/z*) 227 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)pirazina



5

10

15

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (300 mg, 1.32 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (396 mg, 1.59 mmol) usando carbonato de potasio (549 mg, 3.97 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (54 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 196 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.49-2.56 (m, 6H), 3.31 (s, 4H), 8.10-8.22 (m, 4H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); APCI-MS (*m/z*) 314 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-[3-(4-Etilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]anilina

20

25

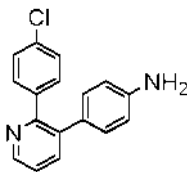
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (190 mg, 0.60 mmol) usando polvo de hierro (169 mg, 3.03 mmol) y cloruro de amonio (324 mg, 6.06 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 108 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.48-2.57 (m, 6H), 3.30 (s, 4H), 3.83 (br s, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 285 (M+H)⁺.

Producto intermedio 34

4-(2-(4-Clorofenil)piridin-3-il)anilina

30

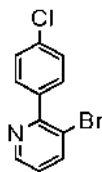
35



Etapa 1: 3-Bromo-2-(4-clorofenil)piridina

40

45



50

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dibromopiridina (803 mg, 3.39 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (530 mg, 3.39 mmol) usando carbonato de sodio (1.06 g, 10.16 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (124 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 1:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 378 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.19 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); APCI-MS (*m/z*) 268 (M)⁺, 270 (M+2H)⁺.

55

Etapa 2: 4-(2-(4-Clorofenil)piridin-3-il)anilina

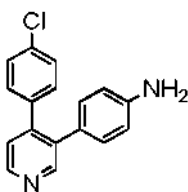
60

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (203 mg, 0.76 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (264 mg, 0.91 mmol) usando carbonato de sodio (238 mg, 2.27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (28 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 137 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.20 (s, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 281 (M+H)⁺.

Producto intermedio 35

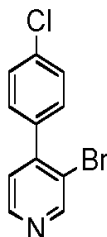
65

4-(4-(4-Clorofenil)piridin-3-il)anilina



5

10 Etapa 1: 3-Bromo-4-(4-clorofenil)piridina



15

20

25 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 3,4-dibromopiridina (1.02 g, 4.30 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (673 mg, 4.30 mmol) usando carbonato de cesio (2.10 g, 6.45 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (157 mg, 0.22 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 513 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 268 (M) $^+$, 270 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

30

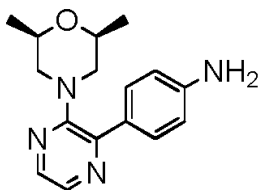
30 Etapa 2: 4-(4-(4-Clorofenil)piridin-3-il)anilina

35 El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (251 mg, 0.93 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (326 mg, 1.12 mmol) usando carbonato de sodio (294 mg, 2.80 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (34 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 123 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.20 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 8.51 (s, 2H).

40

40 Producto intermedio 36

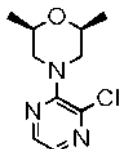
40 4-(3-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)pirazin-2-il)anilina



45

50

50 Etapa 1: (2S,6R)-4-(3-Cloropirazin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

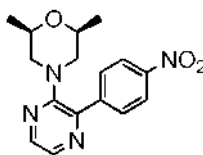


55

60 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (200 mg, 1.34 mmol) con (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (186 mg, 1.61 mmol) en presencia de carbonato de potasio (278 mg, 2.01 mmol) en acetonitrilo (15 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 252 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 2.64 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 12.3$ Hz, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

65 Etapa 2: (2S,6R)-2,6-Dimetil-4-(3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il)morfolina



5

10

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (252 mg, 1.11 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (330 mg, 1.33 mmol) usando carbonato de potasio (459 mg, 3.32 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (45 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 228 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 2.55 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 8.10-8.22 (m, 4H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

15

Etapa 3: 4-(3-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)pirazin-2-il)anilina

20

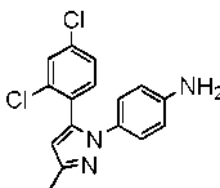
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (215 mg, 0.68 mmol) usando polvo de hierro (190 mg, 3.42 mmol) y cloruro de amonio (366 mg, 6.84 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 137 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.45 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 3.68 (br s, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 285 (M+H)⁺.

Producto intermedio 37

25

4-(5-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)anilina

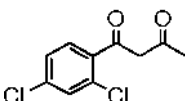
30



35

Etapa 1: 1-(2,4-Diclorofenil)butano-1,3-diona

40



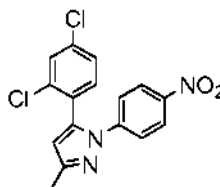
45

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,4-dicloroacetofenona (1.03 g, 5.44 mmol) con acetato de etilo (2.1 ml, 21.7 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60% p/p, 653 mg, 16.3 mmol) en THF anhidro (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 22 para producir 561 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

Etapa 2: 5-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo

50

55



60

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (503 mg, 2.17 mmol) con 4-nitrofenilo hidrazina (334 mg, 2.17 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 22 para producir 498 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.32 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*) 248 (M-H)⁻.

Etapa 3: 4-(5-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)anilina

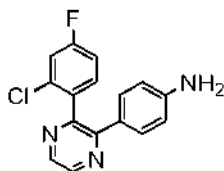
65

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (496 mg, 1.42 mmol) usando polvo de hierro (238 mg, 4.27 mmol) y cloruro de amonio (761 mg, 714.2 mmol) en una mezcla de etanol y agua

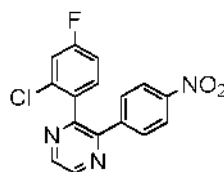
(10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 210 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.25 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Producto intermedio 38

4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)anilina



10
15
Etapa 1: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina



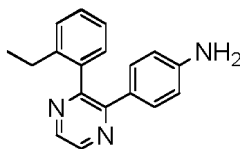
20
25
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (1.0 g, 4.24 mmol) con ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (888 mg, 5.09 mmol) usando carbonato de sodio (1.35 g, 12.73 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (151 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 1.14 g del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30
35 Etapa 2: 4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)anilina

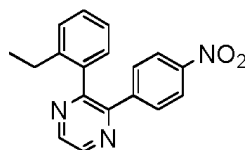
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (1.1 g, 3.34 mmol) usando polvo de hierro (559 mg, 10.0 mmol) y cloruro de amonio (1.8 g, 33.36 mmol) en una mezcla de etanol y agua (50 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 732 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.40 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

40
45 Producto intermedio 39

4-(3-(2-Etilfenil)pirazin-2-il)anilina



50
55 Etapa 1: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina



60
65 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (1.0 g, 4.24 mmol) con ácido 2-etilfenilborónico (764 mg, 5.09 mmol) usando carbonato de sodio (1.35 g, 12.73 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (151 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (30 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 1.23 g del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz,

1H), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 306 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-(3-(2-Etilfenil)pirazin-2-il)anilina

5

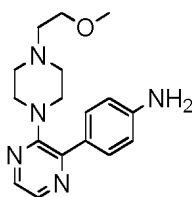
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (1.2 g, 3.93 mmol) usando polvo de hierro (658 mg, 11.8 mmol) y cloruro de amonio (2.1 g, 39.3 mmol) en una mezcla de etanol y agua (60 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 790 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17-7.34 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 276 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 40

4-(3-(4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)anilina

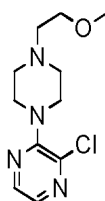
15



20

Etapa 1: 2-Cloro-3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)pirazina

25



30

35

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (300 mg, 2.01 mmol) con 1-(2-metoxietil)piperazina hidrocloreto (364 mg, 2.01 mmol) en presencia de carbonato de potasio (556 mg, 4.03 mmol) en acetonitrilo (20 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 108 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68-2.73 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 6H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 257 (M+H)⁺.

40

Etapa 2: 4-(3-(4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)anilina

45

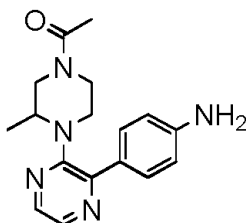
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (100 mg, 0.39 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (102 mg, 0.46 mmol) usando carbonato de potasio (161 mg, 1.17 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (16 mg, 0.02 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 98 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19-2.23 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 6H), 3.32-3.36 (m, 7H), 3.60 (br s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

50

Producto intermedio 41

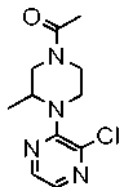
1-(4-(3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)etenona

55

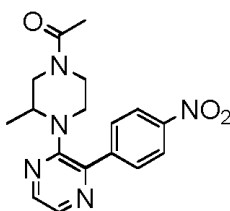


60

65

Etapa 1: 1-(4-(3-Cloropirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)etenona

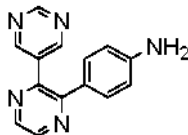
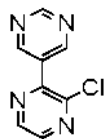
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (100 mg, 0.67 mmol) con 1-(3-metilpiperazin-1-il)etanona (119 mg, 0.84 mmol) en presencia de carbonato de cesio (437 mg, 1.34 mmol) en acetonitrilo (5.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 46 mg del producto; APCI-MS (m/z) 255 (M+H)⁺.

Etapa 2: 1-(3-Metil-4-(3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)etenona

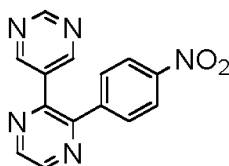
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (200 mg, 0.78 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (235 mg, 0.94 mmol) usando carbonato de potasio (326 mg, 2.36 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (32 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 219 mg del producto; APCI-MS (m/z) 342 (M+H)⁺.

Etapa 3: 1-(4-(3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il)etenona

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (200 mg, 0.59 mmol) usando polvo de hierro (164 mg, 2.93 mmol) y cloruro de amonio (313 mg, 5.86 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 147 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96, 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H, rotamer), 2.04, 2.10 (s, 3H, rotamer), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.82-4.09 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 312 (M+H)⁺.

Producto intermedio 424-(3-(Pirimidin-5-il)pirazin-2-il)anilinaEtapa 1: 5-(3-Cloropirazin-2-il)pirimidina

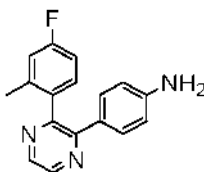
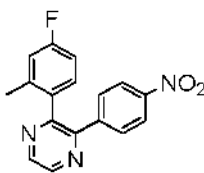
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (500 mg, 3.36 mmol) con ácido pirimidina-5-borónico (499 mg, 4.03 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1.39 g, 10.1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (137 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 147 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 193 (M+H)⁺.

Etapa 2: 5-(3-(4-Nitrofenil)pirazin-2-il)pirimidina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (140 mg, 0.73 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (217 mg, 0.87 mmol) usando carbonato de potasio (301 mg, 2.18 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (30 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 156 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.77 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: 4-(3-(Pirimidin-5-il)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (150 mg, 0.54 mmol) usando polvo de hierro (150 mg, 2.69 mmol) y cloruro de amonio (287 mg, 5.37 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 97 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (br s, 2H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 8.85 (s, 2H), 9.15 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

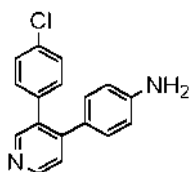
Producto intermedio 434-(3-(4-Fluoro-2-metilfenil)pirazin-2-il)anilinaEtapa 1: 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (294 mg, 1.90 mmol) usando carbonato de potasio (528 mg, 13.8 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). diclorometano complejo (52 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 223 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.98 (s, 3H), 7.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H).

Etapa 2: 4-(3-(4-Fluoro-2-metilfenil)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (215 mg, 0.69 mmol) usando polvo de hierro (194 mg, 3.47 mmol) y cloruro de amonio (372 mg, 6.95 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 163 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.90 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

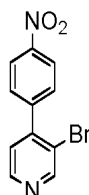
Producto intermedio 444-(3-(4-Clorofenil)piridin-4-il)anilina



5

Etapa 1: 3-Bromo-4-(4-nitrofenil)piridina

10



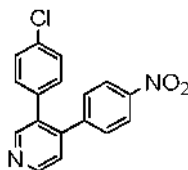
15

20 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 3,4-dibromopiridina (1.01 g, 4.26 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (1.06 g, 4.26 mmol) usando carbonato de cesio (2.07 g, 6.39 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (155 mg, 0.21 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (20 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 455 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 281 (M+2H)⁺.

25

Etapa 2: 3-(4-Clorofenil)-4-(4-nitrofenil)piridina

30



35

40 El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (451 mg, 1.62 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (253 mg, 1.62 mmol) usando carbonato de sodio (514 mg, 4.85 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (59 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 279 mg del producto; APCI-MS (*m/z*) 311 (M+H)⁺.

40

Etapa 3: 4-(3-(4-Clorofenil)piridin-4-il)anilina

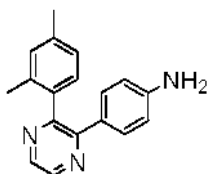
45 El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (221 mg, 0.71 mmol) usando polvo de hierro (119 mg, 2.13 mmol) y cloruro de amonio (380 mg, 7.11 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 113 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.28 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); APCI-MS (*m/z*) 281 (M+H)⁺.

50

Producto intermedio 45

4-(3-(2,4-Dimetilfenil)pirazin-2-il)anilina

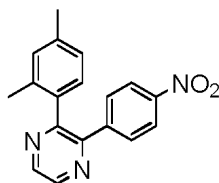
55



60

Etapa 1: 2-(2,4-Dimetilfenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

65



5

10

15

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con ácido 2,4-dimetilfenilborónico (286 mg, 1.91 mmol) usando carbonato de potasio (528 mg, 3.81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (52 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 298 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.99-7.07 (s, 3H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.68 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 306 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 4-(3-(2,4-Dimetilfenil)pirazin-2-il)anilina

20

25

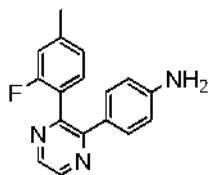
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (290 mg, 0.95 mmol) usando polvo de hierro (265 mg, 4.75 mmol) y cloruro de amonio (508 mg, 9.5 mmol) en una mezcla de etanol y agua (24 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 243 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 276 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 46

30

35

4-(3-(2-Fluoro-4-metilfenil)pirazin-2-il)anilina

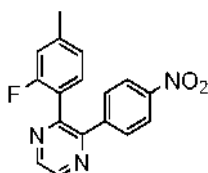


Etapa 1: 2-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

40

45

50



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con ácido 2-fluoro-4-metilfenilborónico (294 mg, 1.90 mmol) usando carbonato de potasio (528 mg, 3.81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (52 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 298 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.33 (s, 3H), 6.95 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.83 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 310 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 4-(3-(2-Fluoro-4-metilfenil)pirazin-2-il)anilina

55

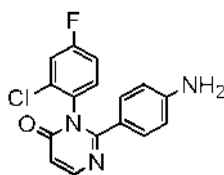
60

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (290 mg, 0.94 mmol) usando polvo de hierro (262 mg, 4.69 mmol) y cloruro de amonio (501 mg, 9.38 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 163 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.34 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 47

65

2-(4-Aminofenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

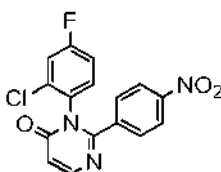


Etapa 1: (W)-N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-((dimetilamino)metileno)-4-nitrobenzimidamida



Una mezcla de 4-nitrobenzocarbonitrilo (250 mg, 1.69 mmol), 2-cloro-4-fluoroanilina (243 μ L, 2.02 mmol) y cloruro de aluminio (247 mg, 1.86 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua y se concentró ácido hidroclicórico antes de que el producto se extrajera con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se añadió DMF-DMA (338 μ L, 2.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se concentró para producir 537 mg del producto crudo que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (537 mg, 1.54 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió (trimetilsilil)ketene (527 mg, 4.62 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía de columna rápida para producir 236 mg del producto deseado; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.13-8.20 (m, 3H); APCI-MS (m/z) 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

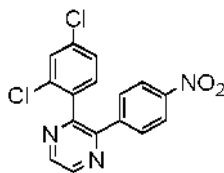
Etapa 3: 2-(4-Aminofenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (151 mg, 0.44 mmol) usando polvo de hierro (73 mg, 1.30 mmol) y cloruro de amonio (234 mg, 4.37 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 102 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.59 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 48

4-(3-(2,4-Diclorofenil)pirazin-2-il)anilina



Etapa 1: 2-(2,4-Diclorofenil)-3-(4-nitrofenil)pirazina

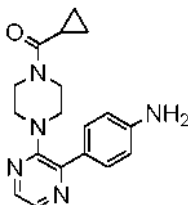
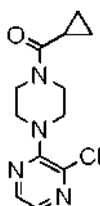
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con ácido 2,4-diclorofenilborónico (364 mg, 1.91 mmol) usando carbonato de potasio (528 mg, 3.81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (52 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 223 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.55-7.68 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: 4-(3-(2,4-Diclorofenil)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (220 mg, 0.64 mmol) usando polvo de hierro (177 mg, 3.18 mmol) y cloruro de amonio (339 mg, 6.36 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 162 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.41 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.68 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 49

(4-(3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

Etapa 1: (4-(3-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (100 mg, 0.67 mmol) con sal de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona trifluoroacetato (180 mg, 0.67 mmol) usando carbonato de potasio (93 mg, 0.67 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 49 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.78-0.82 (m, 2H), 0.98-1.03 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 1H), 3.46-3.550 (m, 4H), 3.80-3.84 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

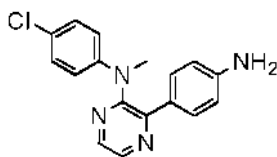
Etapa 2: (4-(3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (250 mg, 0.93 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (246 mg, 1.13 mmol) usando carbonato de potasio (389 mg, 2.81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). diclorometano complejo (77 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (16 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 198 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.68-0.72 (m, 4H), 1.95-1.99 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 50

3-(4-Aminofenil)-*N*-(4-clorofenil)-*N*-metilpirazin-2-amina

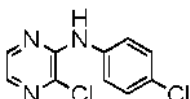
5



10

Etapa 1: 3-Cloro-*N*-(4-clorofenil)pirazin-2-amina

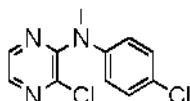
15



A una solución agitada de 4-cloroanilina (645 mg, 5.06 mmol) en THF (5.0 ml) se añadió sodio bis(trimetil-silil)amida (1M, 5.0 ml, 5.06 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 30 min a la misma temperatura. Una solución de 2,3-dicloropirazina (503 mg, 3.38 mmol) en THF (5.0 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 63 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 240 (M+H)⁺, 242 (M+2H)⁺.

Etapa 2: 3-Cloro-*N*-(4-clorofenil)-*N*-metilpirazin-2-amina

30



A una suspensión agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (1.06 g, 4.43 mmol) en DMF (5.0 ml) se añadió hidruro de sodio (60% p/p, 213 mg, 5.32 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 10-15 min a temperatura ambiente. Yoduro de metilo (333 ml, 5.32 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida para producir 723 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.38 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 254 (M)⁺.

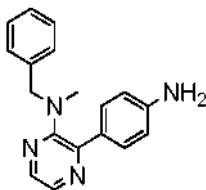
Etapa 3: 3-(4-Aminofenil)-*N*-(4-clorofenil)-*N*-metilpirazin-2-amina

45

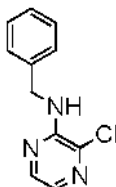
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 2 (203 mg, 0.78 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico (280 mg, 0.96 mmol) usando carbonato de sodio (254 mg, 2.39 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (59 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 143 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.22 (s, 3H), 5.40 (br s, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 311 (M+H)⁺.

Producto intermedio 513-(4-Aminofenil)-*N*-bencil-*N*-metilpirazin-2-amina

60



65

Etapa 1: N-Benzil-3-cloropirazin-2-amina

5

10

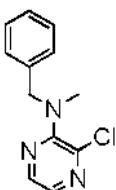
15

A una solución agitada de 2,3-dicloropirazina (1.0 g, 6.71 mmol) y bencil amina (880 μ L, 8.05 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió trietilamina (1.4 ml, 10.07 mmol) y la mezcla se calentó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con 1N HCl (50 ml) seguido por salmuera (30 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 613 mg del producto del título; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.96 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 220 (M+H) $^+$.

Etapa 2: N-Benzil-3-cloro-N-metilpirazin-2-amina

20

25



30

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (599 mg, 2.72 mmol) con yoduro de metilo (205 μ L, 3.27 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60% p/p, 130 mg, 3.27 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 50 para producir 573 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 (M+H) $^+$.

Etapa 3: 3-(4-Aminofenil)-N-bencil-N-metilpirazin-2-amina

35

40

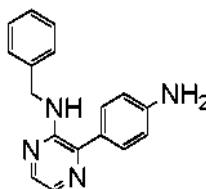
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 2 (333 mg, 1.42 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (498 mg, 1.71 mmol) usando carbonato de sodio (452 mg, 4.27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (52 mg, 0.07 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 270 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.59 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

Producto intermedio 52

45

3-(4-Aminofenil)-N-bencilpirazin-2-amina

50



55

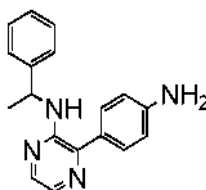
60

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de N-bencil-3-cloropirazin-2-amina (Producto intermedio de la Etapa 1 51) (203 mg, 0.92 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (323 mg, 1.10 mmol) usando carbonato de sodio (294 mg, 2.77 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (66 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (8.0 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 152 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.74-6.78 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 277 (M+H) $^+$.

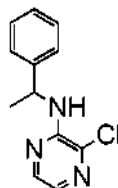
Producto intermedio 53

65

3-(4-Aminofenil)-N-(1-feniletil)pirazin-2-amina



5

10 Etapa 1: 3-Cloro-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

15

20

25

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (2.3 g, 15.4 mmol) con DL-1-feniletanamina (2.16 ml, 17.0 mmol) usando *N,N*-diisopropiletanamina (7.9 ml, 46 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 353 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.19-5.23 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

Etapa 2: 3-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

30

35

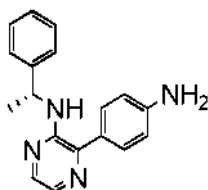
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (206 mg, 0.88 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (308 mg, 1.06 mmol) usando carbonato de sodio (280 mg, 2.64 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (63 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 105 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 5.11-5.12 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19-7.41 (m, 6H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H).

Producto intermedio 54

(*R*)-3-(4-Aminofenil)-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

40

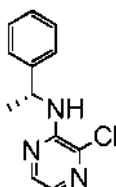
45



50

Etapa 1: (*R*)-3-Cloro-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

55



60

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (503 mg, 3.37 mmol) con (*R*)-(+)- α -metilbencilamina (430 μL , 3.37 mmol) usando carbonato de potasio (1.4 g, 10.1 mmol) en DMF (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 243 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.17-5.23 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

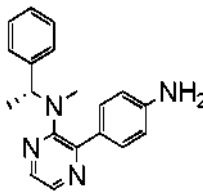
65

Etapa 2: (*R*)-3-(4-Aminofenil)-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

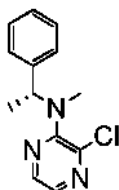
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (232 mg, 0.99 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (435 mg, 1.49 mmol) usando carbonato de sodio (370 mg, 3.49 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (71 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 210 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 5.12-5.18 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 55

(*R*)-3-(4-Aminofenil)-*N*-metil-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina



Etapa 1: (*R*)-3-Cloro-*N*-metil-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina



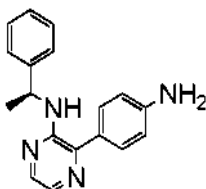
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de (*R*)-3-cloro-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina (Producto intermedio de la Etapa 1 54) (503 mg, 2.15 mmol) con yoduro de metilo (180 μL , 2.79 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60% p/p, 103 mg, 2.58 mmol) en DMF (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 50 para producir 323 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.40-5.44 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: (*R*)-3-(4-Aminofenil)-*N*-metil-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

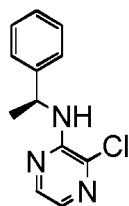
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 2 (302 mg, 1.22 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (530 mg, 1.82 mmol) usando carbonato de sodio (388 mg, 3.65 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 183 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 56

(*S*)-3-(4-Aminofenil)-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina



Etapa 1: (*S*)-3-Cloro-*N*-(1-feniletíl)pirazin-2-amina



5

10 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (2.0 g, 13.4 mmol) con (S)-(-)- α -metilbencilamina (4.56 ml, 20.13 mmol) usando carbonato de potasio (5.56 g, 40.2 mmol) en DMF (30 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 2.3 g del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.16-5.23 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 (M+H) $^+$.

15

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

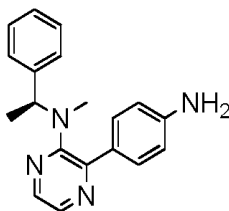
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (250 mg, 1.07 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (374 mg, 1.28 mmol) usando carbonato de sodio (340 mg, 3.20 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (38 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 190 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 5.12-5.16 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 291 (M+H) $^+$.

25

Producto intermedio 57

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-metil-N-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

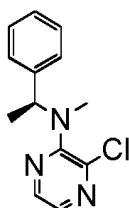
30



35

Etapa 1: (S)-3-Cloro-N-metil-N-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

40



45

50 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de (S)-3-cloro-N-(1-feniletíl)pirazin-2-amina (Producto intermedio de la Etapa 1 56) (503 mg, 2.15 mmol) con yoduro de metilo (180 μL , 2.79 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60% p/p, 103 mg, 2.58 mmol) en DMF (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 50 para producir 402 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 5.37-5.42 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 248 (M+H) $^+$.

55

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-metil-N-(1-feniletíl)pirazin-2-amina

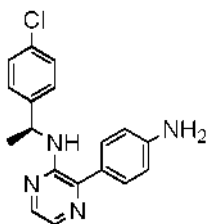
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 2 (302 mg, 1.22 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (425 mg, 1.46 mmol) usando carbonato de sodio (388 mg, 3.65 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 230 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.22-5.28 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 305 (M+H) $^+$.

60

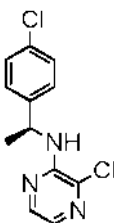
Producto intermedio 58

65

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)pirazin-2-amina



Etapa 1: (S)-3-Cloro-N-(1-(4-clorofenil)etil)pirazin-2-amina



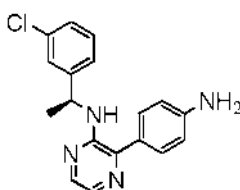
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (320 mg, 2.15 mmol) con (S)-1-(4-clorofenil)etanamina (456 μ L, 3.22 mmol) usando carbonato de potasio (890 mg, 6.44 mmol) en DMF (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 243 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 5.13-5.17 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

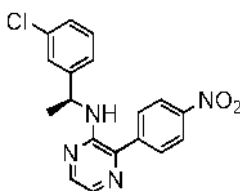
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (253 mg, 0.94 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (330 mg, 1.13 mmol) usando carbonato de sodio (300 mg, 2.83 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (67 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 4:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 162 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.08-5.12 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 59

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(3-clorofenil)etil)pirazin-2-amina



Etapa 1: (S)-N-(1-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina



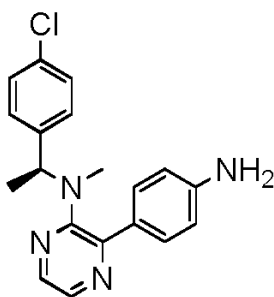
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (101 mg, 0.43 mmol) con (S)-1-(3-clorofenil)etanamina hidrocloreto (82 mg, 0.43 mmol) usando fluoruro de cesio (268 mg, 1.71 mmol) en DMSO (6.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 67 para producir 106 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(3-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

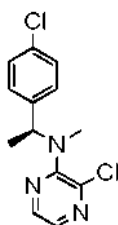
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (101 mg, 0.28 mmol) usando polvo de hierro (48 mg, 0.85 mmol) y cloruro de amonio (152 mg, 2.85 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 79 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 5.08-5.12 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.65-7.69 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)

Producto intermedio 60

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-N-metilpirazin-2-amina



Etapa 1: (S)-3-Cloro-N-(1-(4-clorofenil)etil)-N-metilpirazin-2-amina



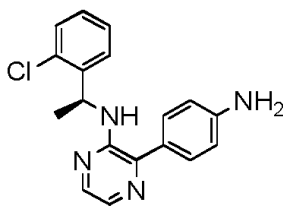
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de (S)-3-Cloro-N-(1-(4-clorofenil)etil)pirazin-2-amina (Producto intermedio de la Etapa 1 51) (371 mg, 1.38 mmol) con yoduro de metilo (130 μL , 2.08 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60% p/p, 83 mg, 2.08 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 de producto intermedio 50 para producir 352 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.35-5.40 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-N-metilpirazin-2-amina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (341 mg, 1.20 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (422 mg, 1.45 mmol) usando carbonato de sodio (381 mg, 3.60 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (43 mg, 0.06 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 162 mg del producto $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.25-5.28 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 61

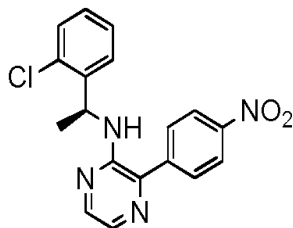
(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina



5

10

Etapa 1: (S)-N-(1-(2-Clorofenil)etil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina



15

20

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (202 mg, 0.86 mmol) con (S)-1-(2-clorofenil)etanamina hidrocioruro (198 mg, 1.03 mmol) usando fluoruro de cesio (390 mg, 2.57 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 219 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.42-5.49 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

25

30

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

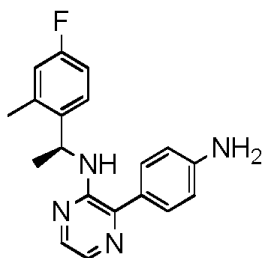
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (192 mg, 0.54 mmol) usando polvo de hierro (90 mg, 1.62 mmol) y cloruro de amonio (290 mg, 5.41 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 140 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.37-5.45 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 325 (M+H) $^+$.

35

40

Producto intermedio 62

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-fluoro-2-metilfenil)etil)pirazin-2-amina

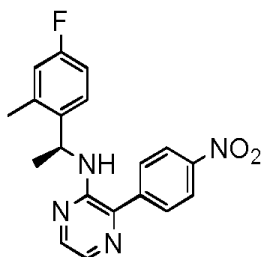


45

50

Etapa 1: (S)-N-(1-(4-Fluoro-2-metilfenil)etil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina

55



60

65

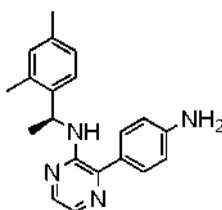
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (S)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanamina hidrocloreto (197 mg, 1.03 mmol) usando fluoruro de cesio (523 mg, 3.44 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 190 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.26-5.30 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 3H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95-8.01 (m, 3H), 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*) 353 (M+H)⁺.

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(4-fluoro-2-metilfenil)etil)pirazin-2-amina

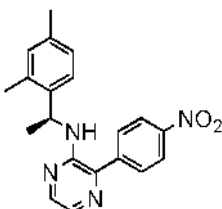
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (181 mg, 0.51 mmol) usando polvo de hierro (86 mg, 1.54 mmol) y cloruro de amonio (275 mg, 5.14 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 130 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.18-5.22 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 323 (M+H)⁺.

Producto intermedio 63

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)pirazin-2-amina



Etapa 1: (S)-N-(1-(2,4-Dimetilfenil)etil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina



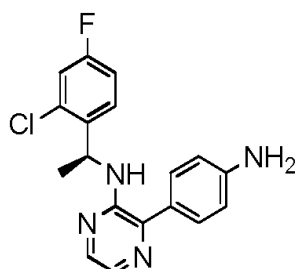
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (S)-1-(2,4-dimetilfenil)etanamina hidrocloreto (176 mg, 0.95 mmol) usando fluoruro de cesio (523 mg, 3.44 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 216 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.26-5.30 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); APCI-MS (*m/z*) 349 (M+H)⁺.

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)pirazin-2-amina

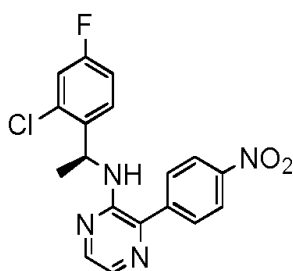
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (209 mg, 0.60 mmol) usando polvo de hierro (100 mg, 1.80 mmol) y cloruro de amonio (320 mg, 5.99 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 140 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.97-6.02 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 319 (M+H)⁺.

Producto intermedio 64

(S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)pirazin-2-amina



Etapa 1: (S)-N-(1-(2-Cloro-4-fluorofenil)etil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina



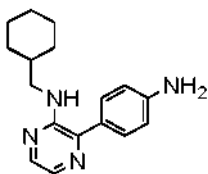
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (S)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina hidrocloreto (217 mg, 1.03 mmol) usando fluoruro de cesio (524 mg, 3.44 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 103 mg del producto. El producto se llevó como tal a la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa 2: (S)-3-(4-Aminofenil)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)pirazin-2-amina

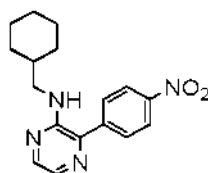
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (98 mg, 0.26 mmol) usando polvo de hierro (44 mg, 0.79 mmol) y cloruro de amonio (140 mg, 2.63 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 62 mg del producto. El producto se llevó como tal a la siguiente etapa sin caracterización.

Producto intermedio 65

3-(4-Aminofenil)-N-(ciclohexilmetil)pirazin-2-amina



Etapa 1: N-(Ciclohexilmetil)-3-(4-nitrofenil)pirazin-2-amina



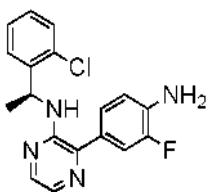
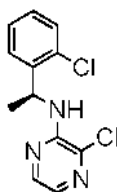
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con ciclohexilmetanamina (146 mg, 1.29 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 121 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.85-0.95 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 3H), 1.51-1.80 (m, 6H), 3.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.64-6.68 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 311 (M-H) $^+$.

Etapa 2: 3-(4-Aminofenil)-N-(ciclohexilmetil)pirazin-2-amina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (115 mg, 0.37 mmol) usando polvo de hierro (62 mg, 1.10 mmol) y cloruro de amonio (197 mg, 3.68 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 84 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.88-0.93 (m, 3H), 1.12-1.18 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 5H), 3.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.02-6.06 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 283 (M+H)⁺.

Producto intermedio 66

(S)-3-(4-Amino-3-fluorofenil)-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

Etapa 1: (S)-3-Cloro-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

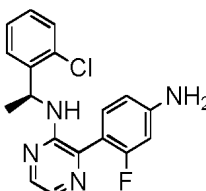
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (130 mg, 0.87 mmol) con (S)-1-(2-clorofenil)etanamina hidrocloreto (250 mg, 1.31 mmol) usando fluoruro de cesio (530 mg, 3.48 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 159 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 5.42-5.47 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.92 (s, 1H).

Etapa 2: (S)-3-(4-Amino-3-fluorofenil)-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (151 mg, 0.56 mmol) con ácido 4-amino-3-fluorofenilborónico pinacol éster (160 mg, 0.68 mmol) usando carbonato de sodio (180 mg, 1.69 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (46 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (8.0 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 159 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz DMSO-*d*₆) δ 1.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.94 (s, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*) 343 (M+H)⁺.

Producto intermedio 67

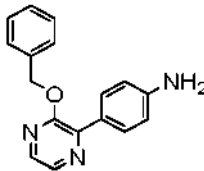
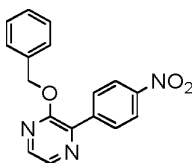
(S)-3-(4-Amino-2-fluorofenil)-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de (S)-3-cloro-N-(1-(2-clorofenil)etil)pirazin-2-amina (Producto intermedio de la Etapa 1 66) (206 mg, 0.77 mmol) con ácido 4-amino-2-fluorofenilborónico pinacol éster (273 mg, 1.15 mmol) usando carbonato de sodio (244 mg, 2.30 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (63 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (10 ml, 3:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 149 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz DMSO-*d*₆) δ 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 5.38-5.43 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 343 (M+H)⁺.

Producto intermedio 68

4-(3-(Benziloxi)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: 2-(Benziloxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

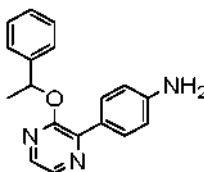
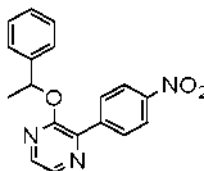
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (109 mg, 0.46 mmol) con alcohol de bencilo (72 μ L, 0.69 mmol) usando fluoruro de cesio (280 mg, 1.84 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 96 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.52 (s, 2H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 8.31-8.35 (m, 5H), 8.44 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 308 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 4-(3-(Benziloxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (89 mg, 0.29 mmol) usando polvo de hierro (49 mg, 0.87 mmol) y cloruro de amonio (155 mg, 2.89 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 72 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.46 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 278 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 69

4-(3-(1-Feniletotoxi)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: 2-(4-Nitrofenil)-3-(1-feniletotoxi)pirazina

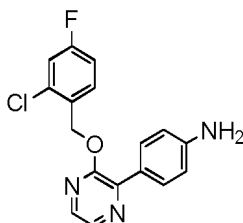
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con 1-feniletanol (156 μ L, 1.29 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 196 mg del producto; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 6.28-6.32 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 322 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 4-(3-(1-Feniletotoxi)pirazin-2-il)anilina

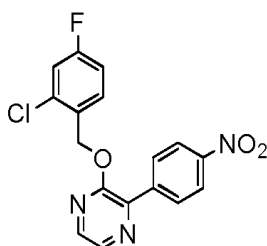
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (189 mg, 0.59 mmol) usando polvo de hierro (99 mg, 1.76 mmol) y cloruro de amonio (315 mg, 5.88 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 141 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.67 (br s, 2H), 6.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 8.14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 70

10 4-(3-((2-Cloro-4-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)anilina



Etapa 1: 2-((2-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina



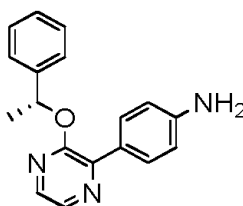
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con 2-cloro-4-fluorobencilalcohol (152 μL , 0.94 mmol) usando fluoruro de cesio (261 mg, 1.72 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 261 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.56 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 8.28-8.37 (m, 5H), 8.46 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Etapa 2: 4-(3-((2-Cloro-4-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (249 mg, 0.69 mmol) usando polvo de hierro (116 mg, 2.08 mmol) y cloruro de amonio (370 mg, 6.92 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 120 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.49 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

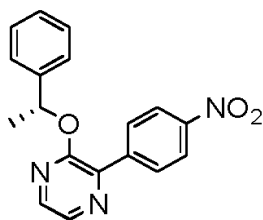
Producto intermedio 71

50 (*R*)-4-(3-(1-Feniletoksi)pirazin-2-il)anilina



Etapa 1: (*R*)-2-(4-nitrofenil)-3-(1-feniletoksi)pirazina

65



5

10 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (*R*)-1-feniletanol (109 μ L, 0.95 mmol) usando fluoruro de cesio (326 mg, 2.15 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 211 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 6.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 5H).

15

Etapa 2: (*R*)-4-(3-(1-Feniletoksi)pirazin-2-il)anilina

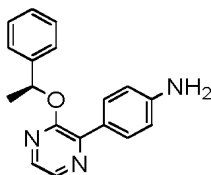
20 El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (204 mg, 0.70 mmol) usando polvo de hierro (118 mg, 2.10 mmol) y cloruro de amonio (374 mg, 70.0 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 142 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.56 (br s, 2H), 6.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 5H), 7.89-7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 72

25

(*S*)-4-(3-(1-Feniletoksi)pirazin-2-il)anilina

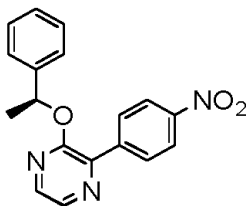
30



35

Etapa 1: (*S*)-2-(4-nitrofenil)-3-(1-feniletoksi)pirazina

40



45

50 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (*S*)-1-feniletanol (114 μ L, 0.91 mmol) usando fluoruro de cesio (325 mg, 2.15 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 130 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 6.29-6.33 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 322 (M+H) $^+$.

Etapa 2: (*S*)-4-(3-(1-Feniletoksi)pirazin-2-il)anilina

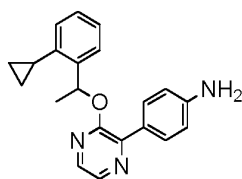
55 El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (120 mg, 0.41 mmol) usando polvo de hierro (69 mg, 1.23 mmol) y cloruro de amonio (220 mg, 4.11 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 87 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.23-6.27 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.89-7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 (M+H) $^+$.

60

Producto intermedio 73

4-(3-(1-(2-Ciclopropilfenil)etoksi)pirazin-2-il)anilina

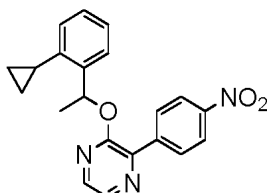
65



5

Etapa 1: 2-(1-(2-Ciclopropilfenil)etoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

10



15

20 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (400 mg, 1.69 mmol) con 1-(2-ciclopropilfenil)etanol (275 mg, 1.69 mmol) usando fluoruro de cesio (770 mg, 5.07 mmol) en DMSO (15 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 260 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.59-0.63 (m, 1H), 0.73-0.77 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33-8.37 (m, 5H); APCI-MS (m/z) 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Etapa 2: 4-(3-(1-(2-Ciclopropilfenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

30

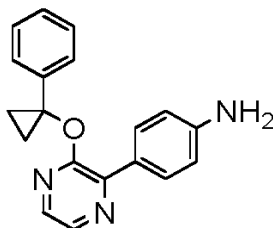
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (200 mg, 0.55 mmol) usando polvo de hierro (92 mg, 1.65 mmol) y cloruro de amonio (296 mg, 5.53 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 140 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.60-0.64 (m, 1H), 0.74-0.78 (m, 1H), 0.90-0.95 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.11-2.15 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72-6.76 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 3H), 8.12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Producto intermedio 74

4-(3-(1-Fenilciclopropoxi)pirazin-2-il)anilina

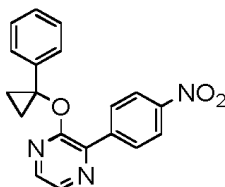
40



45

Etapa 1: 2-(4-Nitrofenil)-3-(1-fenilciclopropoxi)pirazina

50



55

60

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (151 mg, 0.64 mmol) con 1-fenilciclopropanol (129 mg, 0.96 mmol) usando fluoruro de cesio (389 mg, 2.56 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 76 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.39-1.43 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.30-8.41 (m, 5H).

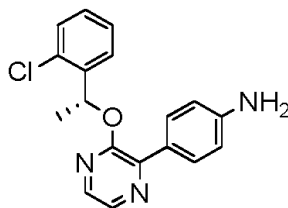
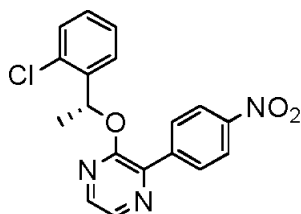
65

Etapa 2: 4-(3-(1-Fenilciclopropoxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (72 mg, 0.22 mmol) usando polvo de hierro (36 mg, 0.64 mmol) y cloruro de amonio (116 mg, 2.16 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 65 mg del producto. El producto se llevó como tal a la siguiente etapa sin caracterización.

Producto intermedio 75

(*R*)-4-(3-(1-(2-clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: (*R*)-2-(1-(2-Clorofenil)etoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

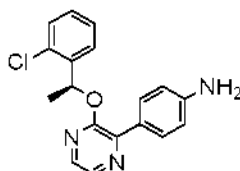
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con (*R*)-1-(2-clorofenil)etanol (209 mg, 1.33 mmol) usando fluoruro de cesio (580 mg, 3.82 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 374 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 6.50-6.54 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 4H).

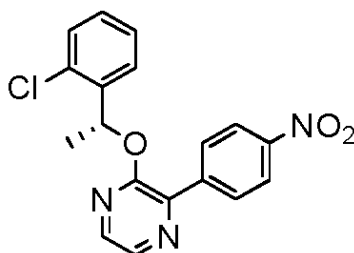
Etapa 2: (*R*)-4-(3-(1-(2-clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (366 mg, 1.03 mmol) usando polvo de hierro (172 mg, 3.08 mmol) y cloruro de amonio (550 mg, 10.28 mmol) en una mezcla de etanol y agua (25 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 230 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.45-6.50 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 3H), 8.15 (s, 1H).

Producto intermedio 76

(*S*)-4-(3-(1-(2-clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: (*S*)-2-(1-(2-Clorofenil)etoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina



5

10

15

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (300 mg, 1.27 mmol) con (S)-1-(2-clorofenil)etanol (209 mg, 1.33 mmol) usando fluoruro de cesio (580 mg, 3.82 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 398 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 6.50-6.54 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 5H).

Etapa 2: (S)-4-(3-(1-(2-clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

20

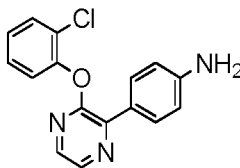
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (392 mg, 1.10 mmol) usando polvo de hierro (185 mg, 3.30 mmol) y cloruro de amonio (589 mg, 11.01 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 246 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.44-6.48 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 3H), 8.14 (s, 1H).

25

Producto intermedio 77

4-(3-(2-Clorofenoxi)pirazin-2-il)anilina

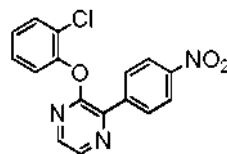
30



35

Etapa 1: 2-(2-clorofenoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

40



45

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (200 mg, 0.85 mmol) con 2-clorofenol (131 mg, 1.02 mmol) usando carbonato de cesio (415 mg, 1.27 mmol) en DMSO (5.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 151 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.34-7.40 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (s, 4H), 8.60 (s, 1H).

50

Etapa 2: 4-(3-(2-Clorofenoxi)pirazin-2-il)anilina

55

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (151 mg, 0.46 mmol) usando polvo de hierro (129 mg, 2.30 mmol) y cloruro de amonio (247 mg, 4.61 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 89 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.62 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 3H), 8.35 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 298 (M+H) $^+$.

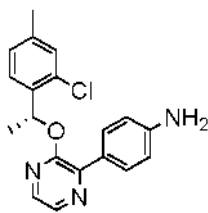
60

Producto intermedio 78

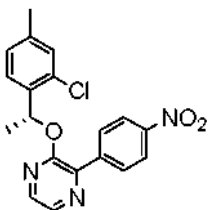
(R)-4-(3-(1-(2-Cloro-4-metilfenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

65

5

10 Etapa 1: (R)-2-(1-(2-Cloro-4-metilfenil)etoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

15



20

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con (R)-1-(2-cloro-4-metilfenil)etanol (147 mg, 0.86 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 161 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 6.46-6.50 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 370 (M+H) $^+$.

25

Etapa 2: (R)-4-(3-(1-(2-Cloro-4-metilfenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

30

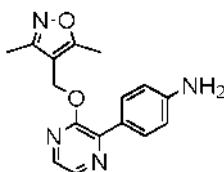
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (188 mg, 0.51 mmol) usando polvo de hierro (85 mg, 1.52 mmol) y cloruro de amonio (272 mg, 5.08 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 140 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.13 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 340 (M+H) $^+$.

35

Producto intermedio 79

4-(3-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)anilina

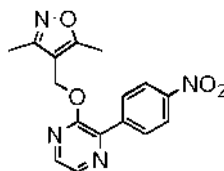
40



45

Etapa 1: 3,5-Dimetil-4-(((3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il)oxi)metil)isoxazolo

50



55

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (112 mg, 0.48 mmol) con (3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (61 mg, 0.48 mmol) usando fluoruro de cesio (216 mg, 1.42 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 109 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.22 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.32-8.38 (m, 3H), 8.43 (s, 1H).

60

Etapa 2: 4-(3-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)anilina

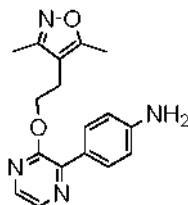
65

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (102 mg, 0.31 mmol) usando polvo de hierro (52 mg, 0.94 mmol) y cloruro de amonio (167 mg, 3.13 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12

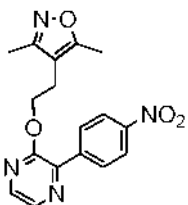
ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 56 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.23 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

5 Producto intermedio 80

4-(3-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)etoxi)pirazin-2-il)anilina



10
15
20 Etapa 1: 3,5-Dimetil-4-(2-((3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il)oxi)etil)isoxazolo



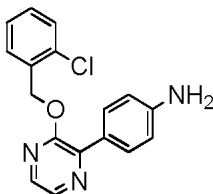
25
30 El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanol (121 mg, 0.86 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 149 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.28-8.33 (m, 3H), 8.40 (s, 1H).

35 Etapa 2: 4-(3-(2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)etoxi)pirazin-2-il)anilina

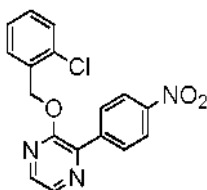
40 El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (141 mg, 0.41 mmol) usando polvo de hierro (70 mg, 1.24 mmol) y cloruro de amonio (221 mg, 4.14 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 121 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 81

45 4-(3-((2-Clorobencil)oxi)pirazin-2-il)anilina



50
55 Etapa 1: 2-((2-Clorobencil)oxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina



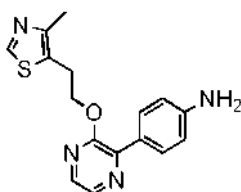
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con 2-clorobencilalcohol (123 mg, 0.86 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 110 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.59 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 8.28-8.32 (m, 5H), 8.46 (s, 1H).

Etapa 2: 4-(3-((2-Clorobencil)oxi)pirazin-2-il)anilina

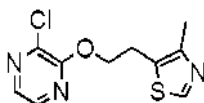
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (101 mg, 0.29 mmol) usando polvo de hierro (49 mg, 0.88 mmol) y cloruro de amonio (158 mg, 2.95 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 78 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.52 (s, 4H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H) 8.22 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 82

4-(3-(2-(4-Metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-il)anilina

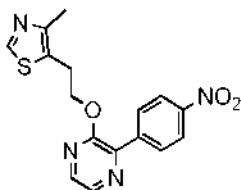


Etapa 1: 5-(2-((3-Cloropirazin-2-il)oxi)etil)-4-metiltiazolo



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (200 mg, 1.34 mmol) con 2-(4-metiltiazol-5-il)etanol (230 mg, 1.61 mmol) usando fluoruro de cesio (612 mg, 4.01 mmol) en DMSO (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 326 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.63 (s, 1H).

Etapa 2: 4-Metil-5-(2-((3-(4-nitrofenil)pirazin-2-il)oxi)etil)tiatzolo



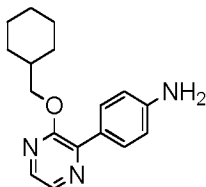
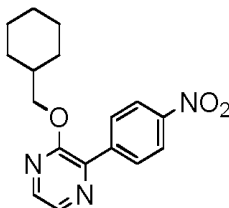
El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (160 mg, 0.63 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico pinacol éster (187 mg, 0.75 mmol) usando carbonato de potasio (259 mg, 1.88 mmol) y [1,1'-bis(dife-nilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II). diclorometano complejo (26 mg, 0.03 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 96 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.27 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.26-8.33 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: 4-(3-(2-(4-Metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del producto intermedio de la Etapa 2 (90 mg, 0.26 mmol) usando polvo de hierro (73 mg, 1.31 mmol) y cloruro de amonio (141 mg, 2.63 mmol) en una mezcla de etanol y agua (18 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 56 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.32 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 83

4-(3-(Ciclohexilmetoxi)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: 2-(Ciclohexilmetoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

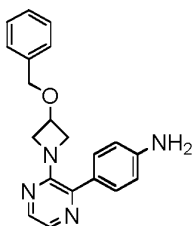
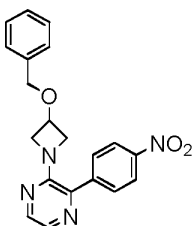
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.86 mmol) con ciclohexilmetanol (99 mg, 0.86 mmol) usando fluoruro de cesio (392 mg, 2.58 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 141 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.03-1.28 (m, 5H), 1.68-1.81 (m, 6H), 4.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.33-8.41 (m, 4H).

Etapa 2: 4-(3-(Ciclohexilmetoxi)pirazin-2-il)anilina

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (132 mg, 0.42 mmol) usando polvo de hierro (70 mg, 1.26 mmol) y cloruro de amonio (225 mg, 4.21 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 103 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00-1.24 (m, 5H), 1.68-1.81 (m, 5H), 3.15-3.21 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 282 (M-H).

Producto intermedio 84

4-(3-(3-(Benziloxi)azetidín-1-il)pirazin-2-il)anilina

Etapa 1: 2-(3-(Benziloxi)azetidín-1-il)-3-(4-nitrofenil)pirazina

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (162 mg, 0.69 mmol) con 3-(benziloxi)azetidina hidrocloreto (151 mg, 0.76 mmol) usando fluoruro de cesio (418 mg, 2.75 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 217 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.52-3.59 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.33-4.39 (m,

3H), 7.27-7.31 (m, 5H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 363 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-(3-(3-(Benziloxi)azetidín-1-il)pirazin-2-il)anilina

5

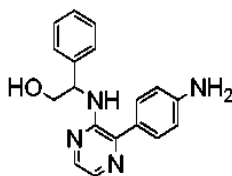
El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (209 mg, 0.57 mmol) usando polvo de hierro (97 mg, 1.72 mmol) y cloruro de amonio (308 mg, 5.76 mmol) en una mezcla de etanol y agua (10 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 161 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.32-3.57 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 7H), 7.96 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 333 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 85

2-((3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)amino)-2-feniletanol

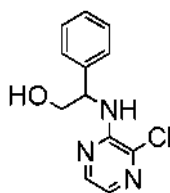
15



20

Etapa 1: 2-((3-Cloropirazin-2-il)amino)-2-feniletanol

25



30

Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (1.0 g, 6.71 mmol) y (±)-2-amino-2-feniletanol (1.02 g, 7.45 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) seguido por salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 548 mg del producto deseado; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.60-3.65 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

35

40

Etapa 2: 2-((3-(4-Aminofenil)pirazin-2-il)amino)-2-feniletanol

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del producto intermedio de la Etapa 1 (200 mg, 0.80 mmol) con ácido 4-amino-2-nitrofenilborónico pinacol éster (210 mg, 0.96 mmol) usando carbonato de sodio (255 mg, 2.40 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano complejo (65 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 127 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.34-3.42 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.56-5.58 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

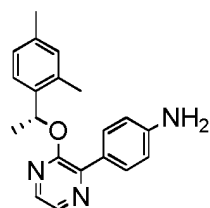
45

50

Producto intermedio 86

(*R*)-4-(3-(1-(2,4-Dimetilfenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

55

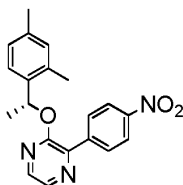


60

Etapa 1: (*R*)-2-(1-(2,4-Dimetilfenil)etoxi)-3-(4-nitrofenil)pirazina

65

5



10

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-(4-nitrofenil)pirazina (Producto intermedio 1 de la Etapa 11) (203 mg, 0.85 mmol) con (*R*)-1-(2,4-dimetilfenil)etanol (128 mg, 0.85 mmol) usando fluoruro de cesio (386 mg, 2.54 mmol) en DMSO (8.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio 51 de la Etapa 1 para producir 123 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.29-8.36 (m, 5H); APCI-MS (m/z) 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Etapa 2: (*R*)-4-(3-(1-(2,4-Dimetilfenil)etoxi)pirazin-2-il)anilina

20

El compuesto del título se preparó mediante la reducción del Producto intermedio de la Etapa 1 (117 mg, 0.33 mmol) usando polvo de hierro (56 mg, 1.00 mmol) y cloruro de amonio (180 mg, 3.34 mmol) en una mezcla de etanol y agua (12 ml, 5:1) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del producto intermedio 9 para producir 72 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.33-6.37 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

Producto intermedio 87

25

4-(3-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il)anilina

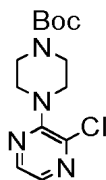
30



35

Etapa 1: *tert*-Butilo 4-(3-Cloropirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato

40



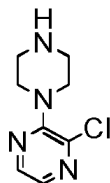
45

El compuesto del título se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloropirazina (500 mg, 3.35 mmol) con *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (625 mg, 3.35 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio de la Etapa 1 7 para producir 882 mg del producto; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 3.39-3.45 (m, 4H), 3.57-3.60 (m, 4H), 7.91 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

50

Etapa 2: 2-Cloro-3-(piperazin-1-il)pirazina

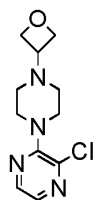
55



60

A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (870 mg, 2.92 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4.0 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó por 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó (pH 10) con 50% solución acuosa de sodio hidróxido y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). El solvente se eliminó bajo presión para obtener 378 mg del producto del título; APCI-MS (m/z) 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

65

Etapa 3: 2-Cloro-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazina

Una mezcla del producto intermedio de la Etapa 2 (378 mg, 1.90 mmol), 3-oxetanona (205 mg, 2.85 mmol) y cantidad catalítica de ácido acético en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (806 mg, 3.85 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de sodio bicarbonato (2 x 30 ml) seguido por salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 273 mg del producto del título; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52-2.56 (m, 4H), 3.52-3.62 (m, 5H), 4.65-3.73 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.11 (s, 2H); APCI-MS (*m/z*) 255 (M+H)⁺.

Etapa 4: 4-(3-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il)anilina

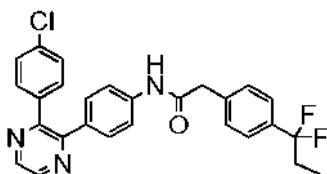
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio de la Etapa 3 (255 mg, 1.00 mmol) con ácido 4-aminofenilborónico pinacol éster (263 mg, 1.20 mmol) usando carbonato de potasio (415 mg, 3.00 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (82 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de DMSO y agua (12 ml, 3:1) a 80 °C de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del producto intermedio 1 para producir 123 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28-2.32 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.37-3.46 (m, 2H), 4.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.42 (br s, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 312 (M+H)⁺.

Ejemplos

Los ejemplos se prepararon siguiendo los métodos descritos a continuación:

Método A

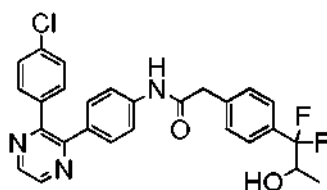
Preparación de *N*-(4-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida (Ejemplo 1)



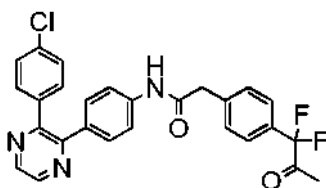
A una solución agitada de producto intermedio 1 (92 mg, 0.32 mmol) y producto intermedio 2 (70 mg, 0.32 mmol) en DMF (5.0 ml) a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (160 μL, 0.97 mmol) seguido por anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 194 μL, 0.65 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 53 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.29-7.45 (m, 10 H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 10.32 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 477 (M+H)⁺.

Método B

Preparación de *N*-(4-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxi propil)fenil)acetamida (Ejemplo 2)



Etapa 1: *N*-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-oxopropil)fenil)acetamida



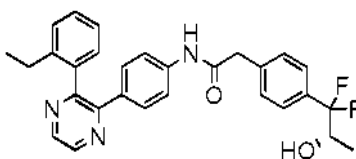
El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio 1 (133 mg, 0.47 mmol) y producto intermedio 3 (120 mg, 0.52 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (269 μ L, 1.57 mmol) y anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 624 μ L, 1.05 mmol) en DMF (5.0 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método A para dar 143 mg del producto; APCI-MS (m/z) 492 (M+H)⁺.

Etapa 2: *N*-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida

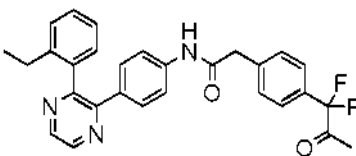
A una solución agitada del Producto intermedio de la Etapa 1 (134 mg, 0.27 mmol) en metanol (5.0 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (125 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio acuoso (20 ml), se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 64 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.39-7.45 (m, 7H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 (M+H)⁺.

Método C

Preparación de (*S*)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida (Ejemplo 52)

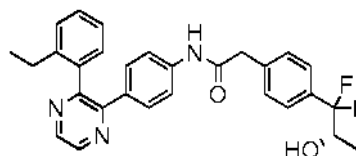


Etapa 1: 2-(4-(1,1-Difluoro-2-oxopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio 39 (60 mg, 0.22 mmol) y producto intermedio 3 (50 mg, 0.22 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (113 μ L, 0.66 mmol) y anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 263 μ L, 0.44 mmol) en DMF (6.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método A para producir 103 mg del producto; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.95 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

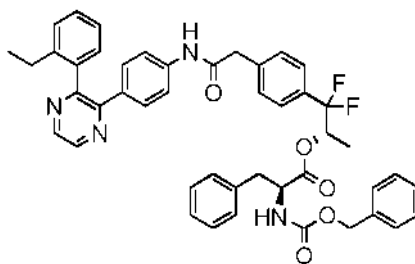
Etapa 2: (*S*)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida (Crudo)



A una solución agitada de (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxaborolidina (1M en tolueno, 0.41 ml) [Ref: (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109 (18), 5551-5553] en THF anhidro (10 ml) se añadió complejo de sulfuro de borano dimetilo (86 μ L, 0.91 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 20 min a la misma temperatura. A solución del Producto intermedio de la Etapa 1 (400 mg, 0.82 mmol) en THF (10 ml) se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción sobre un periodo de 10 min a 0 °C. La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con metanol (10 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 371 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 7.36-7.49 (m, 6H), 8.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 (M+H) $^+$; pureza de HPLC quiral: 84.85%.

Etapa 3: (S)-(S)-1-(4-(2-((4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)fenil)-1,1-difluoropropan-2-ilo
(((benciloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoato

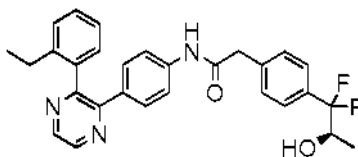


A una solución agitada de la Etapa 2 producto (300 mg, 0.62 mmol), *N*-benciloxicarbonil-*L*-fenilalanina (239 mg, 0.80 mmol) y DIPEA (0.3 ml, 1.84 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron BOP (354 mg, 0.80 mmol) y DMAP (38 mg, 0.31 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), solución acuosa saturada de sodio bicarbonato (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 738 mg del producto del título; APCI-MS (m/z) 769 (M+H) $^+$.

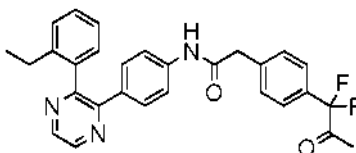
Etapa 4: (S)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida

A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 3 (96 mg, 0.13 mmol) en una mezcla de THF (3.0 ml), metanol (1.0 ml) y agua (1.0 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 38 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 6H), 7.39-7.49 (m, 6H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 (M+H) $^+$; Pureza de HPLC quiral: 97.34%.

Preparación de (R)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida (Ejemplo 53)

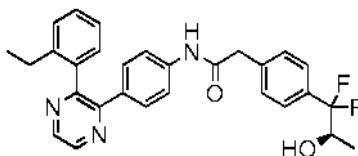


Etapa 1: 2-(4-(1,1-Difluoro-2-oxopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida



El compuesto del título se preparó mediante la reacción de producto intermedio 39 (60 mg, 0.22 mmol) y producto intermedio 3 (50 mg, 0.22 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (113 ml, 0.66 mmol) y anhídrido propilfosfónico (50% en EtOAc, 263 μL , 0.44 mmol) en DMF (6.0 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método A para producir 103 mg del producto como un sólido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.95 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Etapa 2: (R)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida (Crudo)



5

10

15

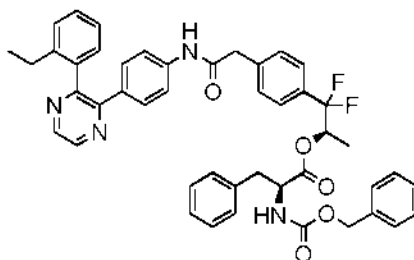
20

A una solución agitada de (S)-(+)-2-metil-CBS-oxaborolidina (1M in tolueno, 0.36 ml) [Ref. (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553] en THF anhidro (10 ml) se añadió complejo de sulfuro de borano dimetilo (75 μ L, 0.79 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 20 min a la misma temperatura. A solución del Producto intermedio de la Etapa 1 (350 mg, 0.72 mmol) en THF (5.0 ml) se añadió en forma de gotas a la mezcla de reacción sobre un periodo de 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con metanol (10 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 338 mg del producto del título; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 7.36-7.49 (m, 6H), 8.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza de HPLC quiral: 84.85%.

Etapa 3: (S)-(*R*)-1-(4-(2-((4-(3-(2-Etilfenil)pirazin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)fenil)-1,1-difluoropropan-2-ilo 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-fenilpropanoato

25

30



35

40

A una solución agitada de la Etapa 2 producto (150 mg, 0.30 mmol), *N*-benciloxicarbonil-*L*-fenilalanina (120 mg, 0.40 mmol) y DIPEA (0.16 ml, 0.92 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadieron BOP (177 mg, 0.40 mmol) y DMAP (19 mg, 0.15 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), solución acuosa saturada de sodio bicarbonato (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 108 mg del producto del título; APCI-MS (m/z) 769 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 4: (R)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida

45

50

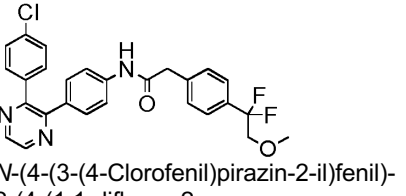
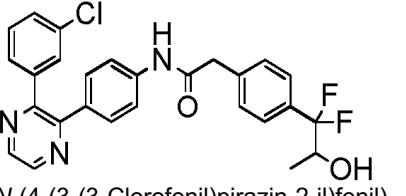
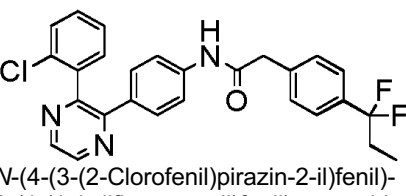
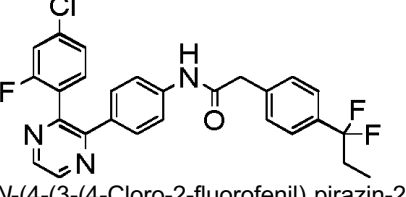
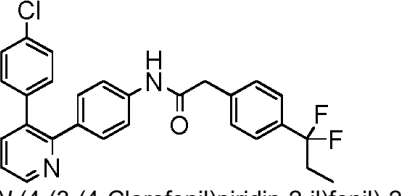
55

A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 3 (105 mg, 0.14 mmol) en una mezcla de THF (3.0 ml), metanol (1.0 ml) y agua (1.0 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (17 mg, 0.40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice para producir 48 mg del producto del título como un sólido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 7.40-7.49 (m, 6H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Pureza de HPLC quiral: 95.86%.

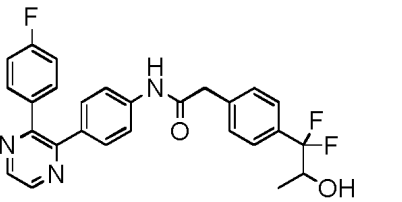
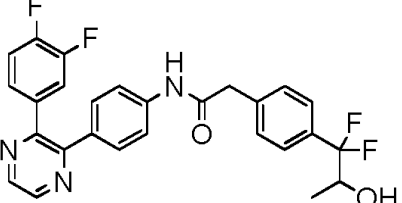
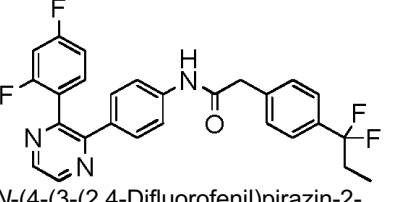
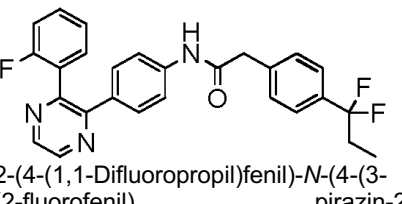
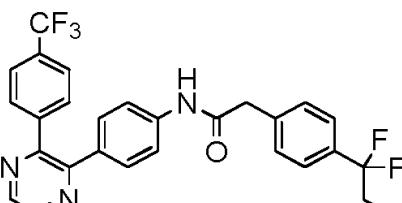
Estructura y Nombre Químico, Producto Intermedio, método de preparación y datos analíticos de los Ejemplos 3-51 & 54-99 se muestran a continuación en la Tabla 1.

60

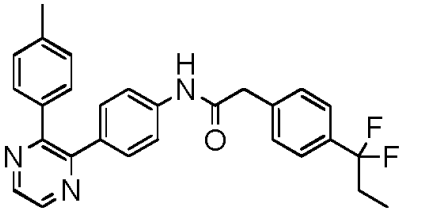
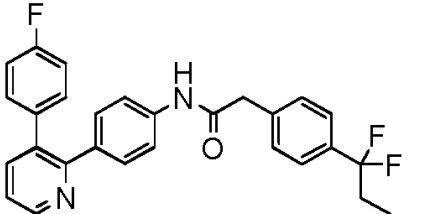
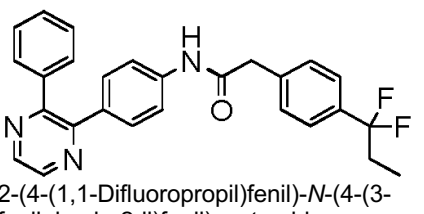
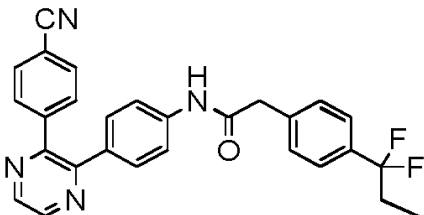
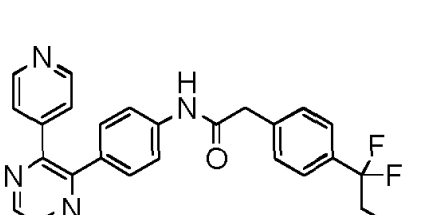
Estructura y Nombre Químico, Producto Intermedio, método de preparación y datos analíticos de los Ejemplos 3-51 & 54-99

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
5 10 15 Ejemplo 3	 <p data-bbox="363 562 770 645">N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-metoxietil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 1 y 10 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.35 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.52 (m, 7H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 8.67 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 10.35 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
20 25 Ejemplo 4	 <p data-bbox="363 920 770 1003">N-(4-(3-(3-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 4 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.21-7.43 (m, 8H), 7.42-7.57 (m, 4H), 8.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 10.33 (s, 1H). APCI-MS (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
30 35 40 Ejemplo 5	 <p data-bbox="363 1256 770 1339">N-(4-(3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 11 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.87 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.51 (m, 10H), 8.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 479 (M+H) ⁺ .
45 50 Ejemplo 6	 <p data-bbox="363 1592 770 1675">N-(4-(3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 12 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 8H), 7.52-7.64 (m, 123H), 8.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 497 (M+H) ⁺ .
55 60 65 Ejemplo 7	 <p data-bbox="363 1951 770 2033">N-(4-(3-(4-Clorofenil)piridin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 14 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.12-2.19 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.33-7.45 (m, 9H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.63 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .

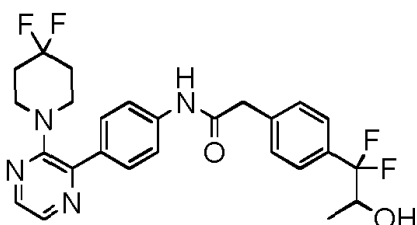
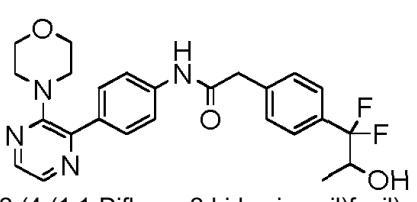
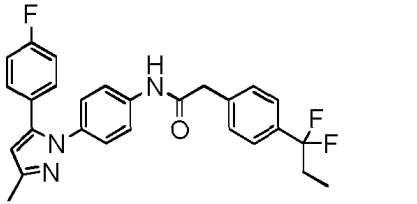
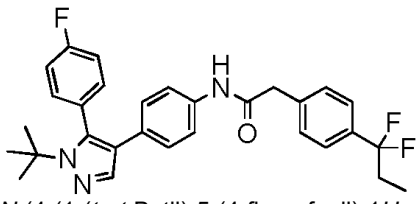
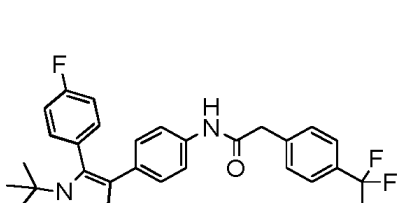
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 8	 <p>2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.05 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.99-4.04 (m, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.29-7.42 (m, 7H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 10.31 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 478 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 9	 <p>2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.05 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 7H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 10	 <p>N-(4-(3-(2,4-Difluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.87 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.09-2.20 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 480 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 11	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.89 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.43-7.59 (m, 8H), 8.71 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 462 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 12	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 512 (M+H) ⁺ .

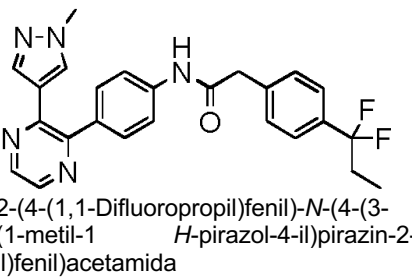
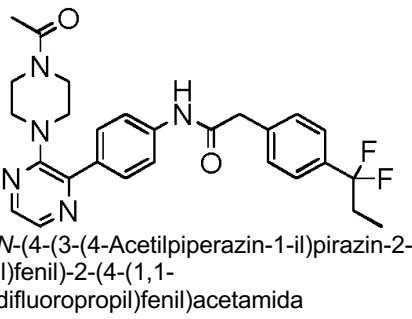
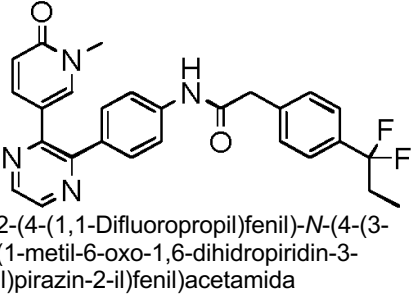
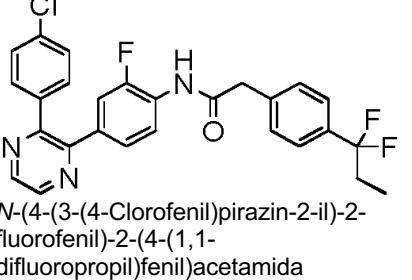
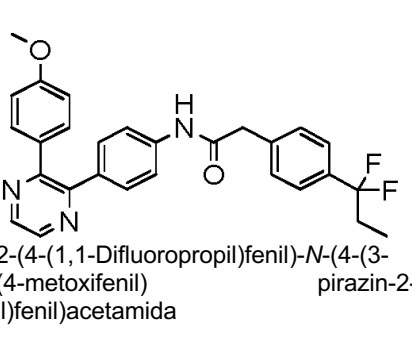
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 13	 <p data-bbox="352 629 778 707">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(p-tolil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 17 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.45 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 4H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.63 (s, 2H), 10.32 (s, 1H).
Ejemplo 14	 <p data-bbox="352 954 778 1043">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-fluorofenil)piridin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 18 Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 5H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 461 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 15	 <p data-bbox="352 1290 778 1346">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-fenilpirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 19 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.33-7.57 (m, 13H), 8.67 (s, 2H), 10.32 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 444 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 16	 <p data-bbox="352 1592 778 1682">N-(4-(3-(4-Cianofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 20 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.23 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 4H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 10.35 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 469 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 17	 <p data-bbox="352 1928 778 2060">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 21 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 7.32-7.47 (m, 8H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.74 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 10.36 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 445 (M+H) ⁺ .

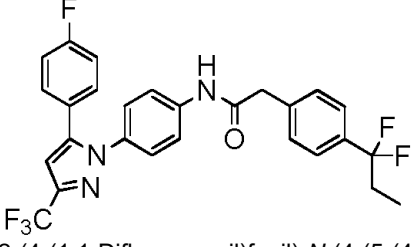
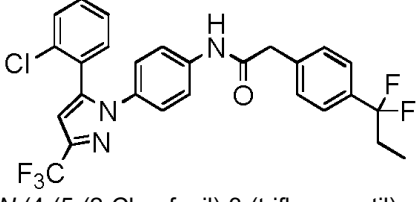
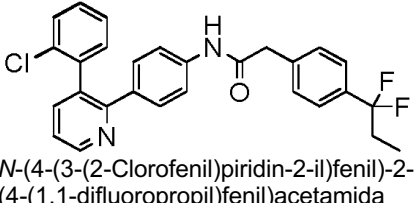
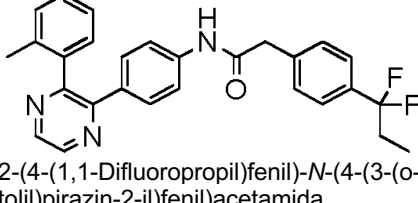
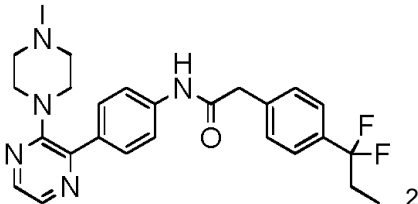
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 18	 <p data-bbox="359 622 777 712">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.05 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.94-2.07 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 503 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 19	 <p data-bbox="359 947 777 1014">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-morfolinopirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.06 (br s, 4H), 3.61 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.38 (s, 1H) APCI-MS (<i>m/z</i>) 469 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 20	 <p data-bbox="359 1261 777 1328">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.25 (s, 5H), 3.70 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 6H), 7.45 (s, 4H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 464 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 21	 <p data-bbox="359 1574 777 1641">N-(4-(1-(<i>tert</i>-Butil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.14-2.20 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 9H), 7.27-7.44 (m, 10H), 7.70 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 505 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 22	 <p data-bbox="359 1888 777 2000">N-(4-(1-(<i>tert</i>-Butil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.05 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 10H), 7.70 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 522 (M+H) ⁺ .

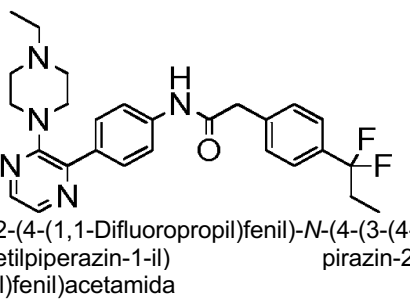
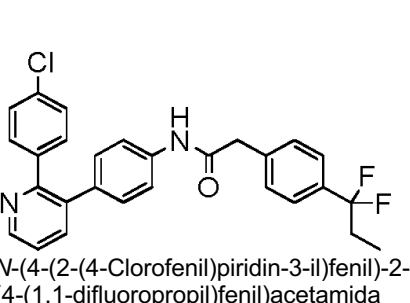
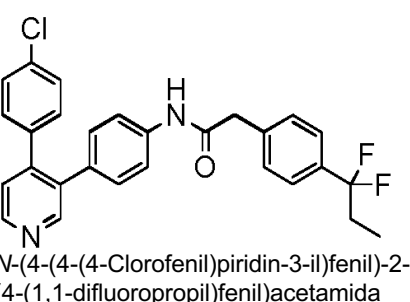
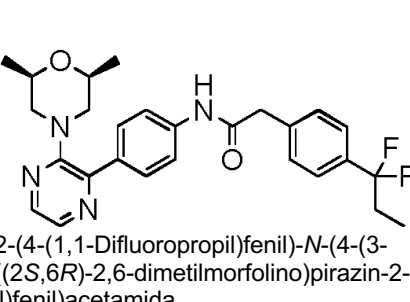
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 23	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 23 Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.77 (s, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 6H), 7.68-7.75 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 448 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 24	 <p>N-(4-(3-(4-Acetilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 24 Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 4H), 3.44 (br s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.40-7.57 (m, 6H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 25	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 25 Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.26-7.53 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 475 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 26	 <p>N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 26 Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.49 (s, 2H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.59 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 496 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 27	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 27 Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.15-2.23 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.46 (s, 4H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.61 (s, 2H), 10.33 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 474 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

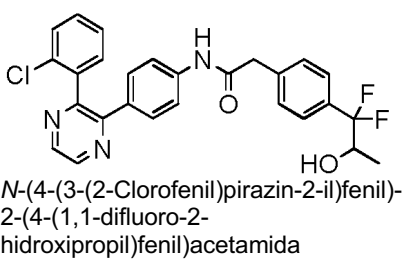
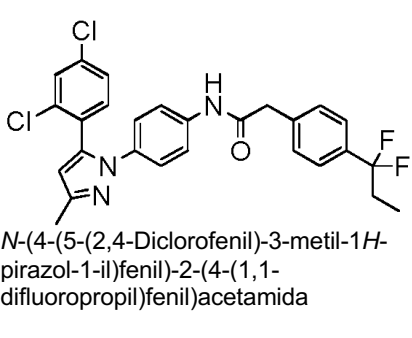
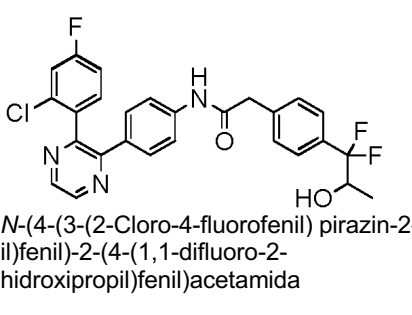
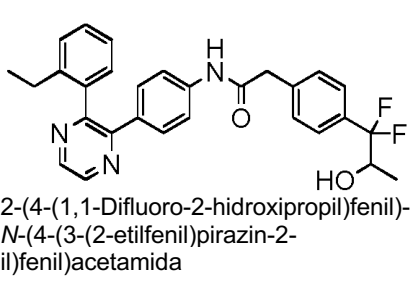
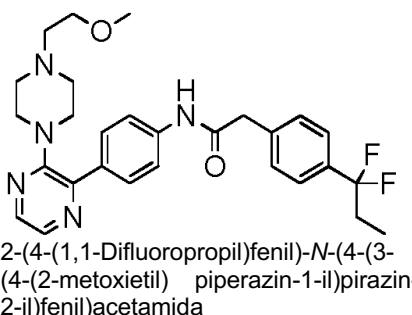
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 28	 <p data-bbox="359 660 778 750">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.17-2.22 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 7H), 7.46 (br s, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 10.45 (s, 1H).
Ejemplo 29	 <p data-bbox="359 996 778 1097">N-(4-(5-(2-Clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.60 (m, 10H), 10.38 (s, 1H).
Ejemplo 30	 <p data-bbox="359 1339 778 1377">N-(4-(3-(2-Clorofenil)piridin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.12-7.38 (m, 12H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 31	 <p data-bbox="359 1624 778 1662">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(o-tolil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 6H), 7.42-7.49 (m, 6H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 458 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 32	 <p data-bbox="359 1908 778 2027">(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.72 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 466 (M+H) ⁺ .

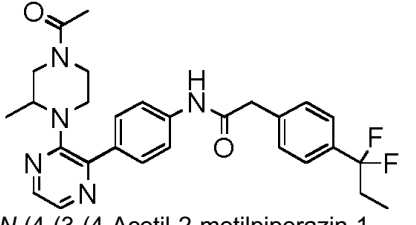
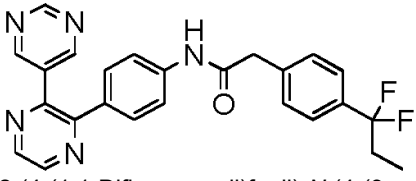
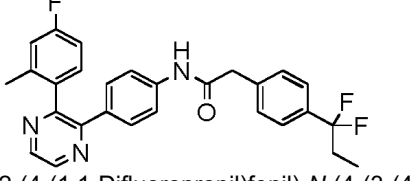
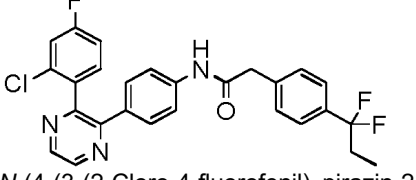
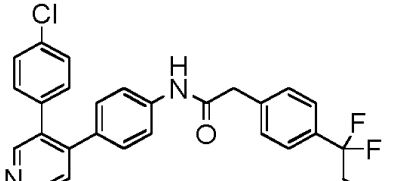
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 33	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 6H), 3.40 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 480 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 34	 <p>N-(4-(2-(4-Clorofenil)piridin-3-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 5H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 35	 <p>N-(4-(4-(4-Clorofenil)piridin-3-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.17-2.23 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, 7H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 36	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 481 (M+H) ⁺ .

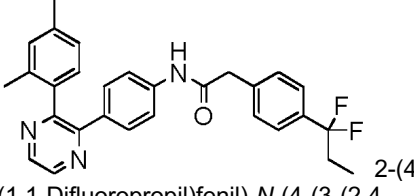
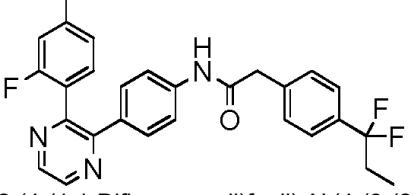
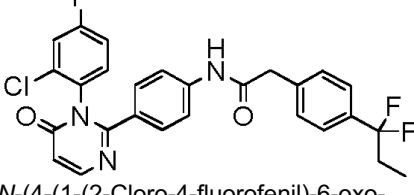
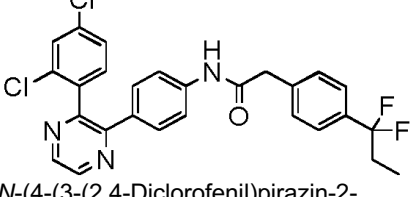
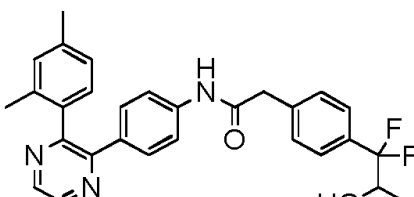
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 37	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 11 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.06 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 8H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 38	 <p><i>N</i>-(4-(5-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.44-7.53 (m, 8H), 7.66 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 514 (M) ⁺ .
Ejemplo 39	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 38 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.06 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.00-4.05 (m, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.25-7.54 (m, 11H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).
Ejemplo 40	 <p>2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-<i>N</i>-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 39 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.85 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 2.27 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 7.17-7.49 (m, 12H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 41	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-<i>N</i>-(4-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 40 Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1.00 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.65-2.71 (m, 6H), 3.33 (s, 6H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 510 (M+H) ⁺ .

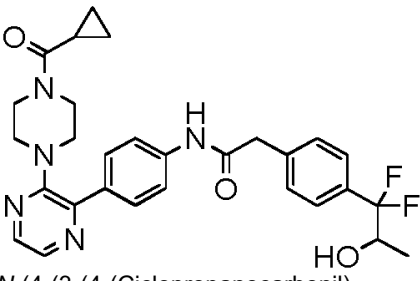
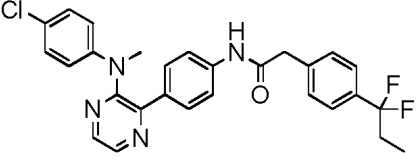
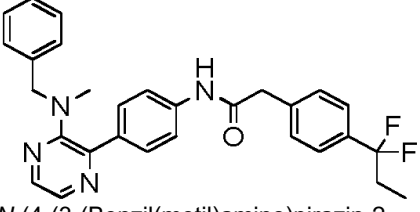
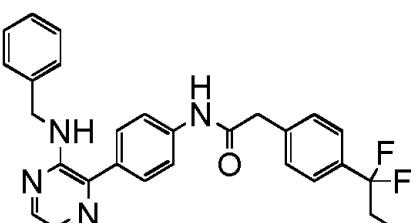
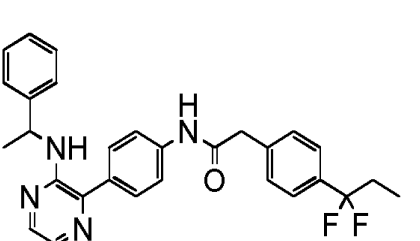
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 42	 <p data-bbox="363 638 780 730">N-(4-(3-(4-Acetil-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 41 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 9H), 3.73 (s, 2H), 3.74-3.84 (m, 2H), 7.47 (s, 4H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 10.38 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 508 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 43	 <p data-bbox="363 952 780 1072">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 42 Método A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.99 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 2.07-2.22 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.82 (s, 2H), 9.15 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 446 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 44	 <p data-bbox="363 1288 780 1393">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 43 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.16-2.18 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.04-7.29 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 5H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 476 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 45	 <p data-bbox="363 1590 780 1675">N-(4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 38 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.60 (m, 9H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 46	 <p data-bbox="363 1904 780 2022">N-(4-(3-(4-Clorofenil)piridin-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y producto intermedio 44 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.19 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.36-7.53 (m, 9H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .

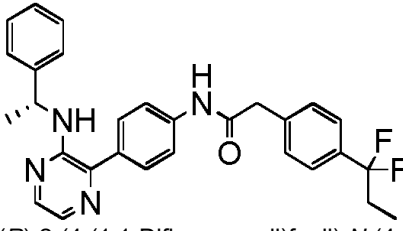
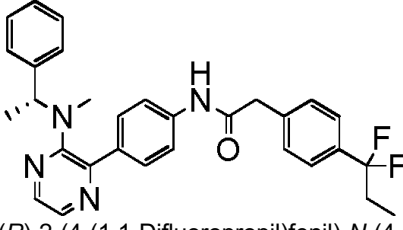
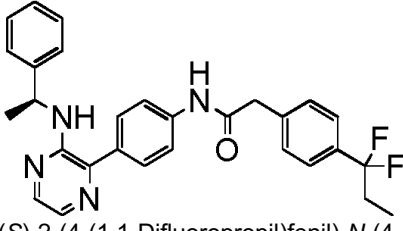
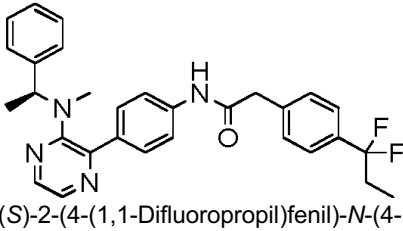
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 47	 <p>(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 5H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 472 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 48	 <p>2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(2-fluoro-4-metilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.55 (m, 7H), 8.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 10.31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 476 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 49	 <p>N-(4-(1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.15-2.39 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 512 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 50	 <p>N-(4-(3-(2,4-Diclorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 512 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Ejemplo 51	 <p>2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxipropil)fenil)-N-(4-(3-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.13-4.17 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 488 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

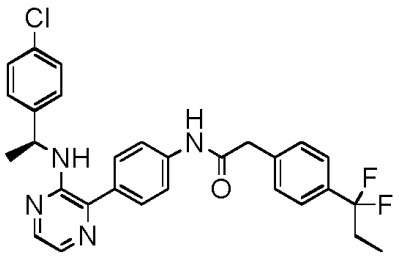
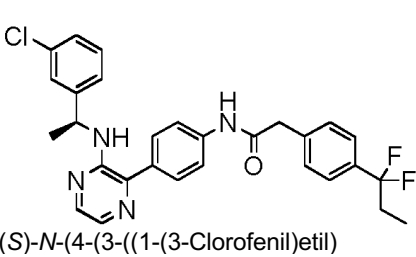
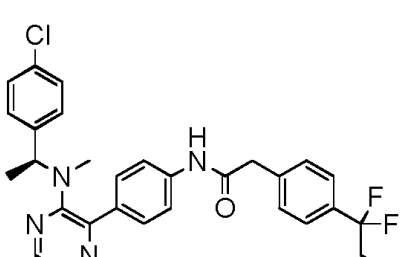
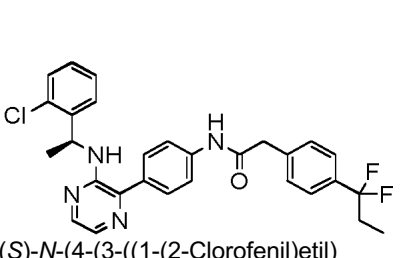
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 54	 <p data-bbox="359 660 780 745">N-(4-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.63-0.70 (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.91-1.95 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 5.47-5.51 (m, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 536 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 55	 <p data-bbox="359 929 780 1014">N-(4-(3-(4-(4-Clorofenil)(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.15-2.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 8H), 8.34-8.43 (m, 2H), 10.24 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 507 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 56	 <p data-bbox="359 1243 780 1319">N-(4-(3-(Benzil(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.70 (s, 4H), 8.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 10.36 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 487 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 57	 <p data-bbox="359 1556 780 1637">N-(4-(3-(Benzilamino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 473 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 58	 <p data-bbox="359 1892 780 2004">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 487 (M+H) ⁺ .

Continuación

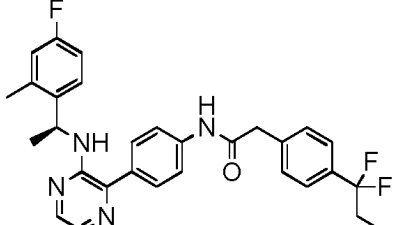
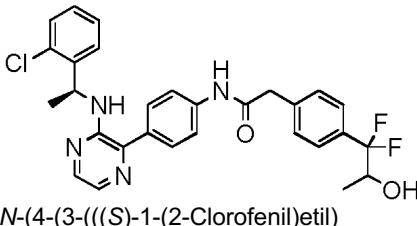
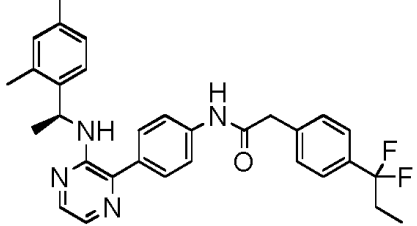
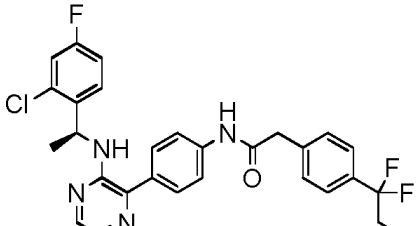
Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 59	 <p>(R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 54 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 2.18-2.25 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.32-6.36 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 60	 <p>(R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(metil(1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 55 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.87 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 5.25-5.29 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 4H), 7.65 (s, 4H), 8.05 (s, 2H), 10.32 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 501 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 61	 <p>(S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 56 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 62	 <p>(S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(metil(1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 57 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 5.29-5.35 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.67 (s, 4H), 8.08 (s, 2H), 10.34 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 501 (M+H) ⁺ .

Continuación

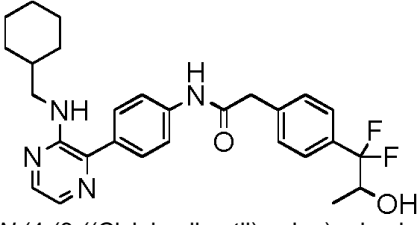
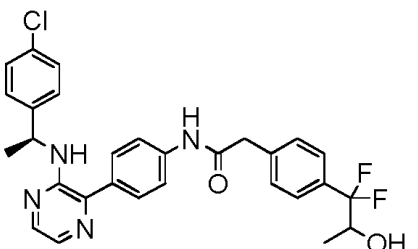
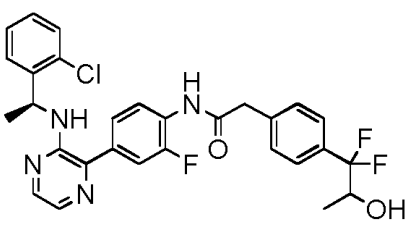
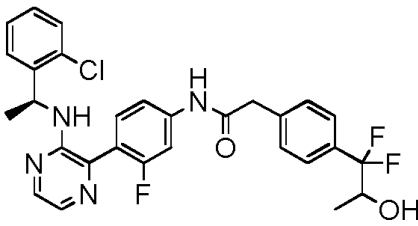
Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 63	 <p data-bbox="363 667 780 741">(S)-N-(4-(3-((1-(4-Chlorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.17-2.31 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 5.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ejemplo 64	 <p data-bbox="363 1048 780 1122">(S)-N-(4-(3-((1-(3-Chlorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ejemplo 65	 <p data-bbox="363 1422 780 1496">(S)-N-(4-(3-((1-(4-Chlorofenil)etil)(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 5.26-5.31 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.65-7.69 (m, 4H), 8.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 10.35 (s, 1H).
Ejemplo 66	 <p data-bbox="363 1839 780 1912">(S)-N-(4-(3-((1-(2-Chlorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.39-5.43 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 5H), 7.70-7.84 (m, 6H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 520 (M) $^+$.

65

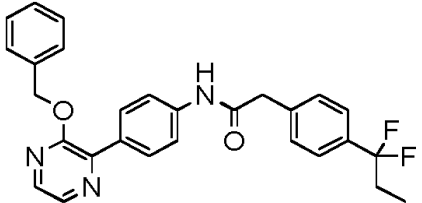
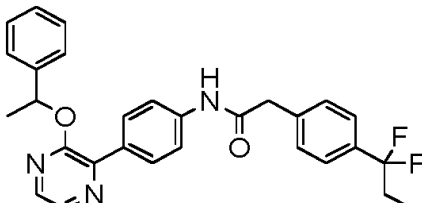
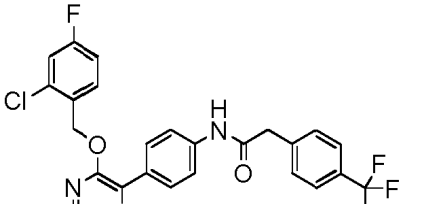
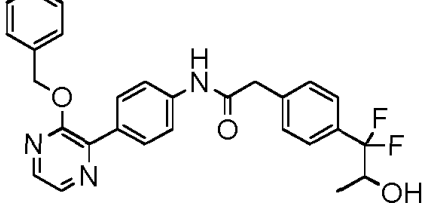
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 67	 <p>(S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((1-(4-fluoro-2-metilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	<p>Producto intermedio producto intermedio Método A</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).</p>
Ejemplo 68	 <p>N-(4-(3-(((S)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)fenil)acetamida</p>	<p>Producto intermedio producto intermedio Método B</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 537 (M+H)⁺.</p>
Ejemplo 69	 <p>(S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((1-(2,4-dimetilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	<p>Producto intermedio producto intermedio Método A</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.15-2.25 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 4H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.85 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 513 (M-H).</p>
Ejemplo 70	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(2-Cloro-4-fluorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	<p>Producto intermedio producto intermedio Método A</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.18-2.25 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.35-5.39 (m, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 5H), 7.67-7.85 (m, 5H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 539 (M+H)⁺</p>

Continuación

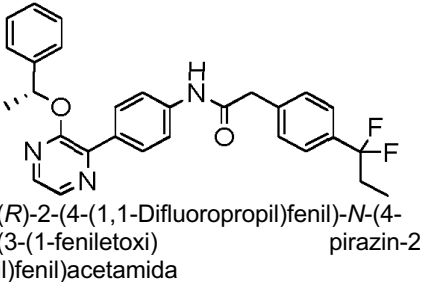
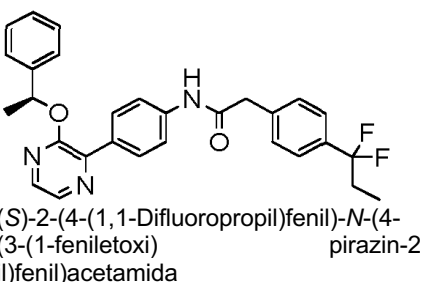
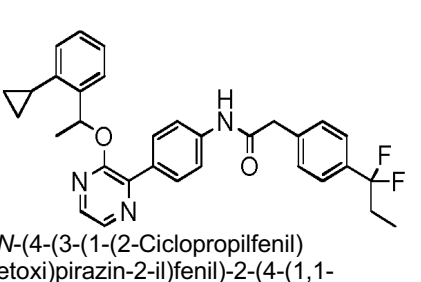
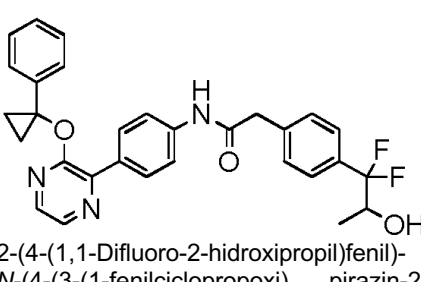
Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 71	 <p data-bbox="359 660 778 772"><i>N</i>-(4-(3-((Ciclohexilmetil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 65 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.83-0.88 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.11-1.15 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 5H), 2.99-3.13 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.75 (m, 3H), 77.91 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).
Ejemplo 72	 <p data-bbox="359 1064 778 1176"><i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(4-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 58 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.49-5.53 (m, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 7H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.82-7.86 (m, 2H), 10.41 (s, 1H).
Ejemplo 73	 <p data-bbox="359 1467 778 1612"><i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 66 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 4H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 10.19 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 555 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 74	 <p data-bbox="359 1904 778 2049"><i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)-3-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 67 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 6H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 555 (M+H) ⁺ .

Continuación

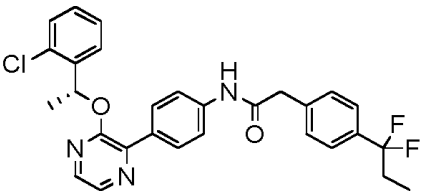
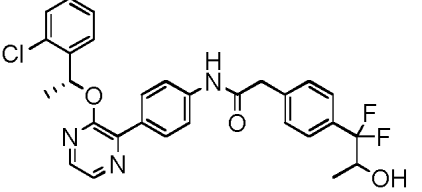
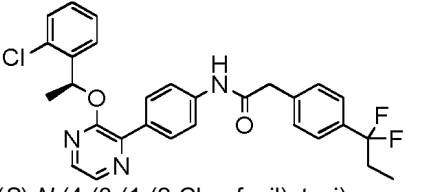
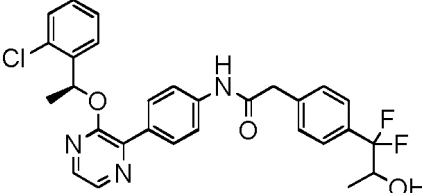
Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 75	 <p data-bbox="363 645 786 745"><i>N</i>-(4-(3-(Benziloxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio 68 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.18-2.25 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.35-7.47 (m, 8H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 474 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 76	 <p data-bbox="363 1025 786 1149">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-<i>N</i>-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio 69 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.21-6.26 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 77	 <p data-bbox="363 1429 786 1597"><i>N</i>-(4-(3-((2-Cloro-4-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio 70 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H), 8.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 526 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 78	 <p data-bbox="363 1877 786 2000"><i>N</i>-(4-(3-(Benziloxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio 68 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 5.46-5.60 (m, 3H), 7.37-7.50 (m, 9H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 490 (M+H) ⁺ .

65

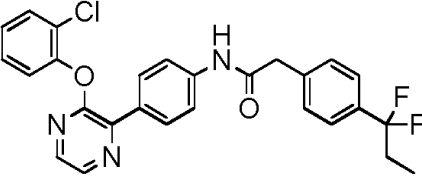
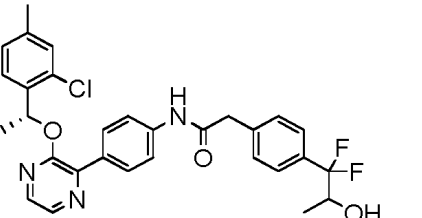
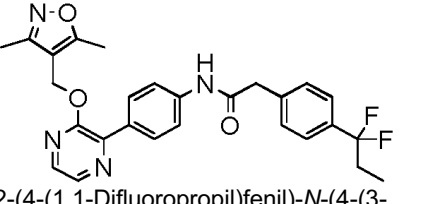
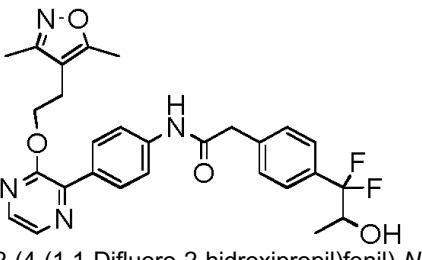
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 79	 <p>(R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 71 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.12-2.26 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.24-6.28 (m, 1H), 7.24-7.49 (m, 9H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.05-8.09 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 80	 <p>(S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 72 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.25-6.29 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.05-8.09 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 81	 <p>N-(4-(3-(1-(2-Ciclopropilfenil)etoksi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 73 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.88-0.93 (m, 5H), 1.20-1.25 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 2.14-2.18 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.08-8.14 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 528 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 82	 <p>2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(1-fenilciclopropoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 74 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 5.51-5.55 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 5H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.03-8.08 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 516 (M+H) ⁺ .

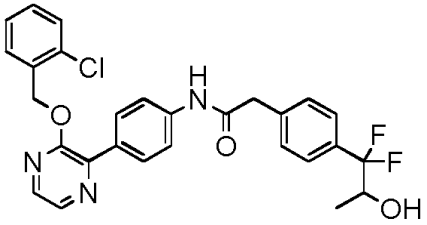
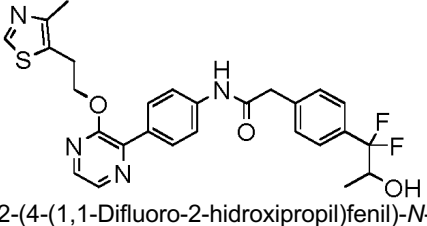
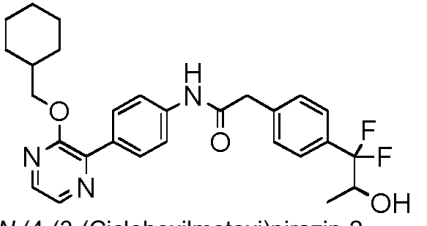
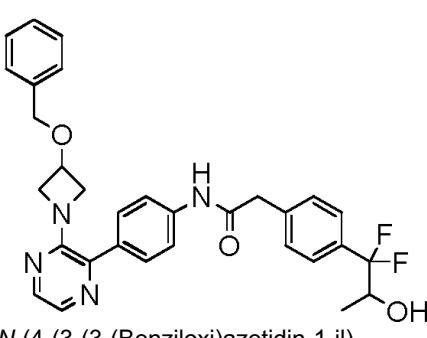
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 83	 <p>(R)-N-(4-(3-(1-(2-Chlorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 75 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 5H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 522 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 84	 <p>N-(4-(3-((R)-1-(2-Chlorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 75 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.45 (s, 5H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 538 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 85	 <p>(S)-N-(4-(3-(1-(2-Chlorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 y 76 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.12-2.27 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 5H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 8.07-8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 520 (M-H) ⁻ .
Ejemplo 86	 <p>N-(4-(3-((S)-1-(2-Chlorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y 76 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.45 (s, 5H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.07-8.12 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 538 (M+H) ⁺ .

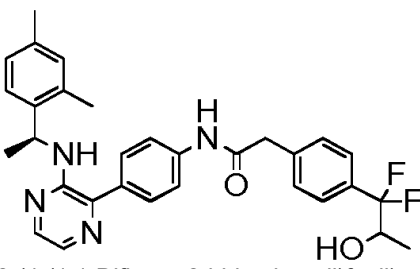
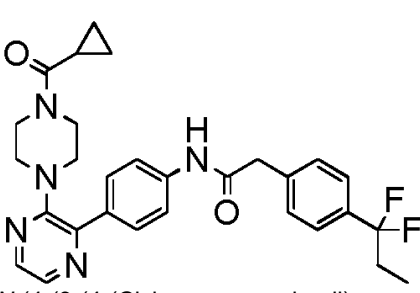
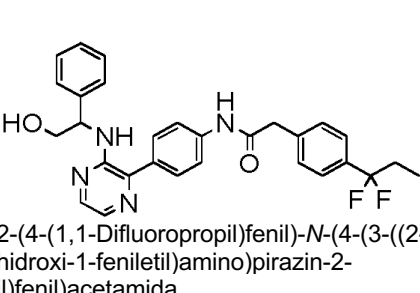
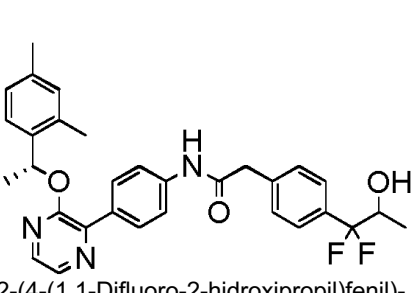
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 87	 <p data-bbox="359 616 782 705"><i>N</i>-(4-(3-(2-Clorofenoxy)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 5H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06-8.16 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 10.47 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 88	 <p data-bbox="359 996 782 1153"><i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-Cloro-4-metilfenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.45 (s, 4H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.05-8.11 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 553 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 89	 <p data-bbox="359 1422 782 1512">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-<i>N</i>-(4-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 493 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 90	 <p data-bbox="359 1848 782 1960">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-<i>N</i>-(4-(3-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 5.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 523 (M+H) ⁺ .

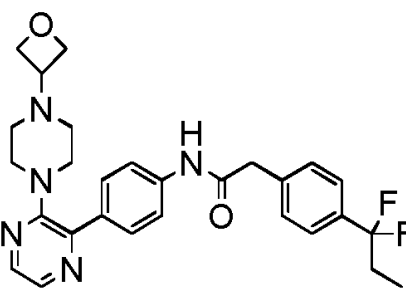
Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 91	 <p data-bbox="368 645 796 757">N-(4-(3-((2-Chlorobencil)oxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 81 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.36-7.42 (m, 6H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 524 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 92	 <p data-bbox="368 1025 796 1115">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(2-(4-metiliazol-5-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 82 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.05 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 5.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 525 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 93	 <p data-bbox="368 1384 796 1496">N-(4-(3-(Ciclohexilmetoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 83 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.18-1.45 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 5H), 3.73 (s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 94	 <p data-bbox="368 1877 796 2000">N-(4-(3-(3-(Benziloxi)azetidin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 y producto intermedio 84 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.84-3.88 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.47-5.51 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 5H), 7.45 (s, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 543 (M-H).

Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 95	 <p data-bbox="359 660 780 779">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxipropil)fenil)-N-(4-(3-(((S)-1-(2,4-dimetilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio 63 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.45 (s, 4H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 531 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 96	 <p data-bbox="359 1086 780 1189">N-(4-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio 49 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.66-0.76 (m, 4H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.91-1.95 (m, 1H), 2.19-2.46 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.47 (s, 4H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).
Ejemplo 97	 <p data-bbox="359 1496 780 1552">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-((2-hidroxi-1-fenilet)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 2 producto intermedio 85 Método A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.14-2.25 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.47 (s, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).
Ejemplo 98	 <p data-bbox="359 1859 780 2000">2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxipropil)fenil)-N-(4-(3-((R)-1-(2,4-dimetilfenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio 3 producto intermedio 86 Método B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 4H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

Continuación

Ejemplo No.	Estructura y Nombre Químico	Producto intermedio/Método	Datos analíticos
Ejemplo 99	 <p data-bbox="359 683 782 761">2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida</p>	Producto intermedio producto intermedio Método A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.18-2.28 (m, 6H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 4.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 508 (M+H) ⁺ .

Actividad farmacológicaEnsayo biológico

Los compuestos descritos en este documento se analizaron para determinar la actividad moduladora de ROR gamma mediante el uso del ensayo TR-FRET (LanthaScreen™ disponible de Invitrogen de Carlsbad, CA) como se describe en JBC 2011, 286, 26: 22707-10; y Drug Metabolism and Disposition 2009, 37, 10: 2069-78.

Ensayo TR-FRET para ROR gamma:

El ensayo se basa en el principio de que la unión del agonista al ROR gamma provoca un cambio conformacional alrededor de la hélice 12 en el dominio de unión al ligando, lo que resulta en una mayor afinidad por el péptido coactivador. Dado que ROR gamma es activo constitutivamente, el péptido coactivador Fluoresceína-D22 utilizado en el ensayo se recluta en ausencia de un ligando. La unión del péptido coactivador provoca un aumento en la señal TR-FRET, mientras que la unión de un antagonista disminuye el reclutamiento del péptido coactivador, causando una disminución en la señal TR-FRET en comparación con el control sin compuesto. El ensayo se realizó mediante el uso de un procedimiento de dos etapas, etapa de preincubación con el compuesto seguido de la etapa de detección al agregar el terbio (Tb) marcado con anti-GST y fluoróforos marcados con fluoresceína como aceptor.

Los compuestos de prueba o los compuestos de referencia tales como T0901317 (Calbiochem) se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar soluciones madre 10,0 mM y se diluyeron a la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción fue del 4% (v/v). La mezcla de ensayo se preparó al mezclar 10 nM del dominio de unión a ligando de ROR gamma marcado con GST (LBD) en el tampón de ensayo que contenía HEPES 25 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, DTT 5 mM y BSA al 0,01 % con o sin la concentración deseada del compuesto. La reacción se incubó a 22 °C durante 1 hora. La etapa de preincubación se terminó mediante la adición de la mezcla de detección que contenía péptido coactivador de fluoresceína-D22 300 nM y Tb-anticuerpo anti-GST lanthaScreen 10 nM en la mezcla de reacción. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se incubó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente y se leyó a 4 °C en un lector Infinite F500 según las instrucciones del kit (Invitrogen). La inhibición del compuesto de prueba se calculó sobre la base de la relación TR-FRET de 520/495. La actividad se calculó como un porcentaje de la reacción control. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de la curva de dosis-respuesta mediante análisis de regresión no lineal con el uso del software GraphPad Prism.

Los compuestos preparados se probaron mediante el uso del procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 1. El porcentaje de inhibición a concentraciones de 1,0 μM y 10,0 μM se proporciona en la tabla junto con los detalles de IC_{50} (nM) para los ejemplos seleccionados. Se encontró que los compuestos tenían IC_{50} de menos de 500 nM, preferentemente menos de 100 nM, con mayor preferencia menos de 50 nM.

Los valores de IC_{50} (nM) se exponen en la Tabla 1 en donde "A" se refiere a un valor de IC_{50} de menos de 50 nM; "B" se refiere a valores de IC_{50} en el intervalo de 50,01 a 100,0 nM; "C" se refiere a valores de IC_{50} de más de 100,01 a 500,0 nM y "D" se refiere a valores de IC_{50} de más de 500 nM.

ES 2 791 496 T3

Tabla 2: Resultados del análisis *in vitro*

S.N.	Ejemplo núm.	% de inhibición en		Intervalo de IC50
		1 μ M	10 μ M	
1.	Ejemplo 1	80.93	81.51	A
2.	Ejemplo 2	76.07	82.71	A
3.	Ejemplo 3	73.97	84.76	B
4.	Ejemplo 4	60.73	77.81	D
5.	Ejemplo 5	81.48	84.41	A
6.	Ejemplo 6	87.42	86.39	A
7.	Ejemplo 7	82.98	86.21	A
8.	Ejemplo 8	73.56	85.3	C
9.	Ejemplo 9	55.24	72.12	D
10.	Ejemplo 10	78.16	82.96	B
11.	Ejemplo 11	78.76	83.8	A
12.	Ejemplo 12	85.57	83.01	A
13.	Ejemplo 13	82.69	84.39	A
14.	Ejemplo 14	74.44	83.84	C
15.	Ejemplo 15	72.19	80.64	C
16.	Ejemplo 16	69.91	60.55	-
17.	Ejemplo 17	60.46	74.44	-
18.	Ejemplo 18	32.41	71.16	-
19.	Ejemplo 19	42.16	48.79	-
20.	Ejemplo 20	65.47	78.01	-
21.	Ejemplo 21	37.41	38.32	-
22.	Ejemplo 22	46.68	56.2	-
23.	Ejemplo 23	36.56	68.59	-
24.	Ejemplo 24	61.61	83.62	-
25.	Ejemplo 25	18.89	59.74	-
26.	Ejemplo 26	71.91	79.57	C
27.	Ejemplo 27	78.57	83.46	A
28.	Ejemplo 28	73.7	77.57	C
29.	Ejemplo 29	77.07	79.83	A
30.	Ejemplo 30	81.32	82.48	A
31.	Ejemplo 31	77.74	81.65	A
32.	Ejemplo 32	15.29	65.07	-
33.	Ejemplo 33	27.32	75.76	-
34.	Ejemplo 34	57.91	66.83	-
35.	Ejemplo 35	72.79	73.32	C
36.	Ejemplo 36	2.6	8.3	-
37.	Ejemplo 37	71.1	73.5	A

Continuación

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

S.N.	Ejemplo núm.	% de inhibición en		Intervalo de IC50
		1 μ M	10 μ M	
38.	Ejemplo 38	70.7	74.9	C
39.	Ejemplo 39	65.5	72.8	-
40.	Ejemplo 40	71.4	76.9	A
41.	Ejemplo 41	4.2	48.7	-
42.	Ejemplo 42	51.9	76.1	-
43.	Ejemplo 43	12.21	33.58	-
44.	Ejemplo 44	76.87	84.14	A
45.	Ejemplo 45	81.09	80.8	A
46.	Ejemplo 46	69.96	77.08	-
47.	Ejemplo 47	82.32	82.33	A
48.	Ejemplo 48	79.22	84.07	A
49.	Ejemplo 49	83.95	88.78	A
50.	Ejemplo 50	83.15	82.98	A
51.	Ejemplo 51	73.23	81.03	A
52.	Ejemplo 52	78.62	84	A
53.	Ejemplo 53	70.49	77.01	A
54.	Ejemplo 54	23.1	42.4	-
55.	Ejemplo 55	56.5	64.6	-
56.	Ejemplo 56	73.44	85.81	C
57.	Ejemplo 57	69.4	85.2	-
58.	Ejemplo 58	80.3	90.7	C
59.	Ejemplo 59	58.65	79.73	-
60.	Ejemplo 60	69.57	82.97	C
61.	Ejemplo 61	84.15	91.38	B
62.	Ejemplo 62	65.6	84.79	-
63.	Ejemplo 63	86.85	91.23	B
64.	Ejemplo 64	76.23	84.93	C
65.	Ejemplo 65	76.06	83.2	C
66.	Ejemplo 66	88.41	90.15	A
67.	Ejemplo 67	87.89	92.37	A
68.	Ejemplo 68	93.52	96.9	A
69.	Ejemplo 69	97.05	97.09	A
70.	Ejemplo 70	94.1	93.75	A
71.	Ejemplo 71	20.49	73.7	-
72.	Ejemplo 72	86.9	93.39	A
73.	Ejemplo 73	78.51	89.22	C

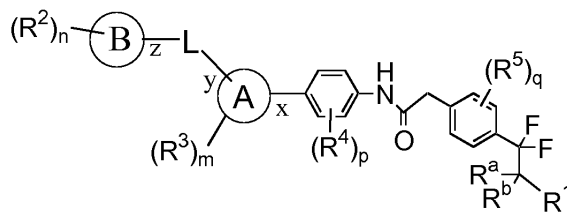
Continuación

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

S.N.	Ejemplo núm.	% de inhibición en		Intervalo de IC50
		1 μ M	10 μ M	
74.	Ejemplo 74	79.25	89.87	B
75.	Ejemplo 75	75.7	84.25	B
76.	Ejemplo 76	78.06	87.5	C
77.	Ejemplo 77	80.49	73.7	A
78.	Ejemplo 78	89.59	93.87	A
79.	Ejemplo 79	69.54	85.85	C
80.	Ejemplo 80	69.47	86.27	C
81.	Ejemplo 81	83.18	88.3	C
82.	Ejemplo 82	37.88	80.06	-
83.	Ejemplo 83	79.67	78.18	B
84.	Ejemplo 84	83.77	81.93	B
85.	Ejemplo 85	74.77	79.6	C
86.	Ejemplo 86	84.51	86.05	B
87.	Ejemplo 87	16.28	32.43	-
88.	Ejemplo 88	87.37	85.55	A
89.	Ejemplo 89	58.75	74.57	-
90.	Ejemplo 90	90.71	93.86	A
91.	Ejemplo 91	79.34	82.61	A
92.	Ejemplo 92	83.54	88.04	B
93.	Ejemplo 93	86.56	94.07	C
94.	Ejemplo 94	15.85	45.59	-
95.	Ejemplo 95	93.66	95.43	A
96.	Ejemplo 96	47.68	77.2	-
97.	Ejemplo 97	22.5	46.22	-
98.	Ejemplo 98	89.55	89.01	A
99.	Ejemplo 99	79.16	91.88	B
(-): No determinado				

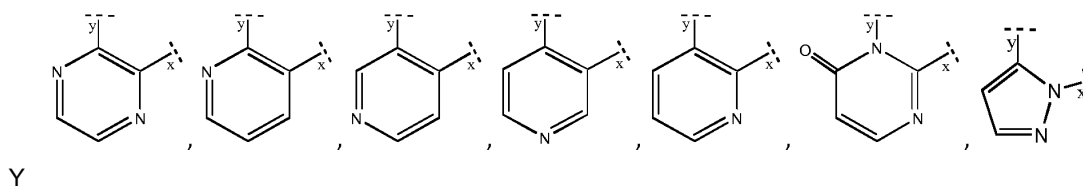
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

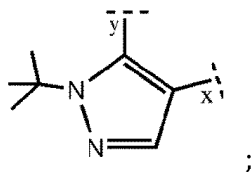


(I)

o un tautómero de este, estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A se selecciona de

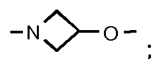


Y



el anillo B se selecciona de C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, heterociclilo de 3-15 miembros y heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L está ausente o es $y^* - X - (CR^xR^y)_t - z^*$; X se selecciona de O, NR^{x1} y



cada uno de x, y y z representa un punto de unión;

R¹ se selecciona de hidroxilo, C₁₋₈ alquilo y C₁₋₈ alcoxi;

cada aparición de R² se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ alcoxi, C₁₋₈ alcoxiC₁₋₈ alquilo, haloC₁₋₈ alquilo, haloC₁₋₈ alcoxi, hidroxilC₁₋₈ alquilo, C(O)C₁₋₈ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C(O)C₃₋₆ cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros;

cada aparición de R³ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈ alquilo; haloC₁₋₈ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈ alquilo; haloC₁₋₈ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C₁₋₈ alquilo; haloC₁₋₈ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C₁₋₈ alquilo;

R^x y R^y, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₈ alquilo e hidroxilC₁₋₈ alquilo; o R^x y R^y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{x1} se selecciona de hidrógeno o C₁₋₈ alquilo;

'n' es 0, 1, 2 o 3;

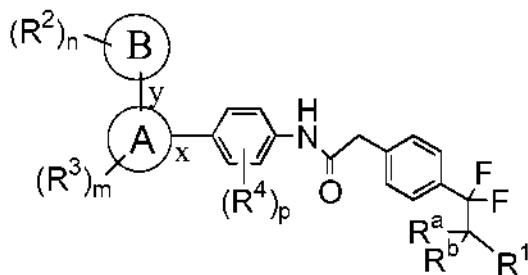
'm' es 0, 1 o 2;

'p' es 0, 1 o 2;

'q' es 0, 1, 2 o 3 y

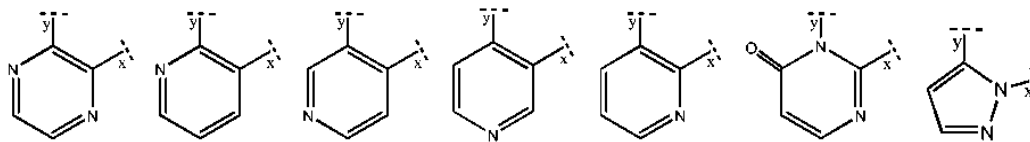
't' es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II)

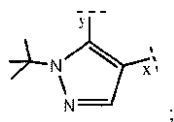


(II)

o un tautómero de este, estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A se selecciona de



Y



el Anillo B se selecciona de C_{3-6} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, heterociclilo de 3-15 miembros y heteroarilo de 5 a 14 miembros; cada uno de x e y representa un punto de unión;

R^1 se selecciona de hidroxilo, C_{1-8} alquilo y C_{1-8} alcoxi;

cada aparición de R^2 se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} alcoxi- C_{1-8} alquilo, halo- C_{1-8} alquilo, halo- C_{1-8} alcoxi, hidroxil- C_{1-8} alquilo, $C(O)C_{1-8}$ alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $C(O)C_{3-6}$ cicloalquilo y anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros;

cada aparición de R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C_{1-8} alquilo; halo- C_{1-s} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo;

cada aparición de R^1 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, C_{1-8} alquilo; halo- C_{1-s} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo;

R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C_{1-8} alquilo;

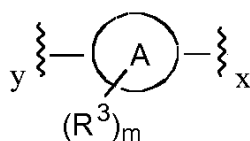
'n' es 0, 1, 2 o 3;

'm' es 0, 1 o 2; y

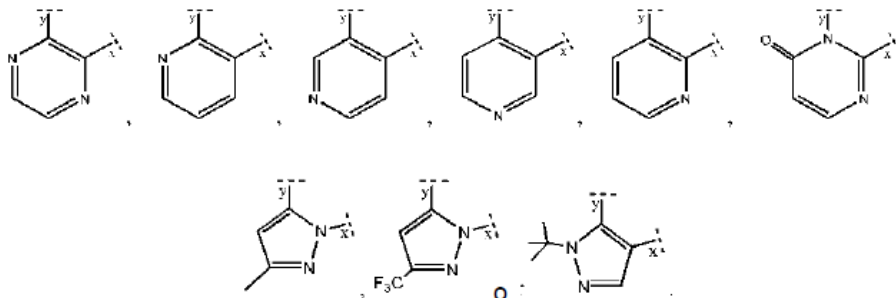
'p' es 0, 1 o 2;

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anillo B es ciclohexilo, fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde



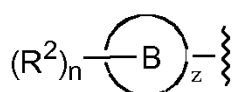
es



5

10

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en donde



20

25

30

es ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, o-tolilo, p-tolilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-acetil-2-metilpiperazin-1-ilo, 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 4-metiliazol-5-ilo, piridin-4-ilo o pirimidin-5-ilo.

35

40

45

50

55

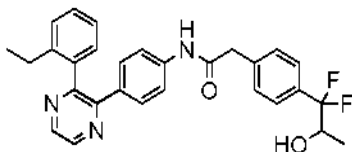
60

65

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
- N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-metoxietil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(3-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Cloro-2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Clorofenil)piridin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 1-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(3,4-difluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(2,4-Difluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(p-tolil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-fluorofenil)piridin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-fenilpirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Cianofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-N-(4-(3-morfolinopirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(1-(terc-Butil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(1-(terc-Butil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Acetilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(4-Clorofenil)pirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-metoxifenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(5-(2-Clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(3-(2-Clorofenil)piridin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(o-tolil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-N-(4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 - N-(4-(2-(4-Clorofenil)piridin-3-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 - N-(4-(4-(4-Clorofenil)piridin-3-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;

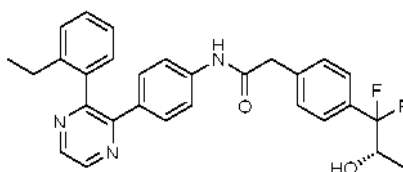
2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(2-Clorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(5-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 5 *N*-(4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(4-Acetil-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 10 *N*-(4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(4-Clorofenil)piridin-4-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-fluoro-4-metilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 15 *N*-(4-(3-(4-Cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(2,4-Diclorofenil)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2,4-dimetilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (R)-2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-etilfenil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 20 *N*-(4-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(4-Clorofenil)(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(Bencil(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(3-(1-(3-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 25 (R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(metil(1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(metil(1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-*N*-(4-(3-((1-(4-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 30 (S)-*N*-(4-(3-((1-(3-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 (S)-*N*-(4-(3-((1-(4-Clorofenil)etil)(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 (S)-*N*-(4-(3-((1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 (S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((1-(4-fluoro-2-metilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(((S)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 35 (S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((1-(2,4-dimetilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-*N*-(4-(3-((1-(2-Cloro-4-fluorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(Ciclohexilmetil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(((S)-1-(4-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(((S)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 40 *N*-(4-(3-(((S)-1-(2-Clorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)-3-fluorofenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(Benciloxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 45 *N*-(4-(3-(Benciloxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 (R)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (S)-2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(1-feniletoksi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(1-(2-Ciclopropilfenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(1-fenilciclopropoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 (R)-*N*-(4-(3-(1-(2-Clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida; *N*-(4-(3-((R)-1-(2-
 50 Clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 (S)-*N*-(4-(3-(1-(2-Clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida; *N*-(4-(3-((S)-1-(2-
 clorofenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida; *N*-(4-(3-(2-Clorofenoxi)pirazin-2-
 il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-((R)-1-(2-Cloro-4-metilfenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 55 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(2-Clorobencil)oxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(Ciclohexilmetoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(3-(Benciloxi)azetidid-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)acetamida;
 60 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-(((S)-1-(2,4-dimetilfenil)etil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)-2-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-((2-hidroxi-1-feniletil)amino)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(1,1-Difluoro-2-hidroxiopropil)fenil)-*N*-(4-(3-((R)-1-(2,4-dimetilfenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida o 2-(4-(1,1-
 Difluoropropil)fenil)-*N*-(4-(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il)fenil)acetamida y sus sales farmacéuticamente
 65 aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



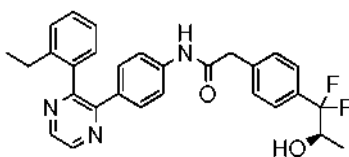
- 5
10 o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



- 15
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



- 25
30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno, síndrome o afección mediados por RORyt, seleccionados del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, esclerosis múltiple, colitis, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno, síndrome o afección seleccionados del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo, tos, esclerosis múltiple, colitis, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, para el uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o afección en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo o tos.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, para el uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o afección en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o afección es dermatitis atópica o psoriasis.